

**DOPPELBLINDSTUDIE ZUR WIRKSAMKEITSBESTIMMUNG
EINES INTERFERONPRÄPARATES BEI DER
BEHANDLUNG DURCHFALLKRANKER KÄLBER**

ALBERT HELLMEIER



Disbui. München

1988





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555413_0006

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Infektions- und Seuchenmedizin
der Tierärztlichen Fakultät der Universität
München

(Vorstand: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. A. Mayr)

DOPPELBLINDSTUDIE
ZUR WIRKSAMKEITSBESTIMMUNG EINES INTERFERONPRÄPARATES
BEI DER BEHANDLUNG DURCHFALLKRANKER KÄLBER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Von
Albert Hellmeier
aus München

München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. M. Rüsse

Referent: Prof. Dr. Dr. h.c. mult. A. Mayr

Korreferent: Prof. Dr. Dr. F. Bakels

Tag der Promotion: 26. Februar 1988

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1. E I N L E I T U N G	1
2. L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T	2
2.1 BEGRIFFSERKLÄRUNGEN	2
2.2 INTERFERONTHERAPIE UND -PROPHYLAXE BEI VIRUSINFEKTIONEN	5
2.2.1 Wirkung am Auge	5
Vacciniavirus-Infektion	5
Herpesvirus-Infektion	5
2.2.2 Wirkung auf der Haut	8
Vacciniavirus-Infektion	8
Herpesvirus-Infektion	11
Simian Varicella-Infektion	11
2.2.3 Wirkung im Genitaltrakt	12
2.2.4 Wirkung im Respirationstrakt	13
Herpesvirus-Infektion	13
Cytomegalovirus-Infektion	13
Influenzavirus-Infektion	14
2.2.5 Wirkung im Gastrointestinaltrakt	15
Rota- und Coronavirus-Infektion	15
Togavirus-Infektion	16

2.2.6	Systemische Wirkung	17
2.2.6.1	Infektionen mit Picornaviridae	17
	Coxsackievirus	17
	Enterovirus	18
	Mengovirus	18
	Enzephalomyokarditisvirus	18
2.2.6.2	Infektionen mit Togaviridae	20
	Semliki Forestvirus	20
	Sindbisvirus	22
	Gelbfiebertvirus	22
2.2.6.3	Infektion mit Bunyaviridae	22
2.2.6.4	Infektionen mit Rhabdoviridae	23
	Vesikuläres Stomatitis-	
	virus	23
	Tollwutvirus	24
2.2.6.5	Infektion mit Papovaviridae	26
2.2.6.6	Infektionen mit Herpesviridae	27
	Herpesvirus simplex	27
	BKF-Virus	28
2.2.6.7	Infektion mit Hepadnaviridae	28
2.2.6.8	Infektionen mit nicht klassi-	
	fizierten Viren	28
2.3	INTERFERONTHERAPIE UND -PROPHYLAXE BEI BAKTERIELLEN INFESTIONEN	30
2.4	NEBENWIRKUNGEN DER INTERFERON-BEHANDLUNG	31

3.	E I G E N E U N T E R S U C H U N G E N	35
3.1	MATERIAL UND METHODEN	35
3.1.1	Versuchstiere	35
3.1.2	Interferon	35
3.1.3	Versuchsplan	35
3.1.4	Diagnostik und Auswertung	36
3.2	ERGEBNISSE	39
3.2.1	Untersuchungen im Jahr 1986	39
3.2.2	Untersuchungen im Jahr 1987	41
3.2.3	Gesamtüberblick	43
3.2.4	Konventionelle Durchfalltherapie	44
4.	B E S P R E C H U N G D E R E R - G E B N I S S E	47
5.	Z U S A M M E N F A S S U N G / S U M M A R Y	51 52
6.	L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S	53
7.	A B K Ü R Z U N G S V E R Z E I C H - N I S	72
	L E B E N S L A U F	74

1. E I N L E I T U N G

Kälberverluste, hervorgerufen durch akut verlaufende Durchfallerkrankungen während der ersten 10 bis 14 Lebenstage, stellen weltweit ein großes Problem in der Rinderpraxis dar, vor allem, weil das multifaktorielle Geschehen und die undifferenzierte Symptomatik die therapeutischen Möglichkeiten des Tierarztes erschweren. Bisher hat die symptomatische Therapie bei den neonatalen Kälberdiarrhöen Vorrang. Diese Maßnahmen sind aber meist sehr aufwendig. Eine ätiologische Therapie ist nur bei enterotoxischen E.coli-Keimen möglich, aber die weite Verbreitung mehrfach resistenter Stämme schränkt die Wirksamkeit einer antibiotischen Behandlung stark ein. Gegen die Darminfektionen viralen Genese stehen kausal wirksame Therapeutika derzeit überhaupt nicht zur Verfügung.

Seit es möglich ist, Interferon in größeren Mengen gentechnologisch herzustellen, bietet sich erstmals auch bei Nutztieren die Möglichkeit des klinischen Einsatzes von Interferon. Auf Grund der oben genannten Probleme war es naheliegend, Interferon bei der Behandlung der neonatalen Kälberdiarrhöen einzusetzen. Die vorliegenden Untersuchungen hatten das Ziel, im Rahmen einer Doppelblindstudie die Wirksamkeit eines Interferonpräparates bei der Behandlung durchfallkranker Kälber zu bestimmen.

Wegen der Aktualität des Themas wird im theoretischen Teil der Arbeit ausführlich auf die bisherige Literatur über die Interferonisierung bei viralen und bakteriellen Infektionskrankheiten der Tiere eingegangen.

2. LITERATURÜBERSICHT

2.1 BEGRIFFSERKLÄRUNGEN

"To qualify as an Interferon, a factor must be a protein which exerts virus nonspecific, antiviral activity at least in homologous cells through cellular metabolic processes involving synthesis of both RNA and protein" (COMMITTEE ON NOMENCLATURE, 1980).

Die Definition schließt dabei alle natürlichen Proteinfraktionen aus, die eine Virusinfektion nur durch extrazelluläre Vorgänge verhindern. Die Definition läßt aber auch Proteine als Interferon gelten, die zellulären Ursprungs sind und die die Produktion eines bekannten Interferons induzieren, z.B. ein dem Interleukin-1 verwandtes Monokin, das über die Induktion von β -Interferon zu einem antiviralen Effekt führt (BILLIAU, 1986). Neben der nicht-antiviralen, zellulären Wirkung des Interferons bleiben auch die antibakteriellen und antiparasitären Effekte unberücksichtigt.

Man unterscheidet bislang 3 verschiedene Interferon-Klassen, die früher nach dem sie produzierenden Zelltyp als Leukozyten-, Fibroblasten- und Immuninterferon, heute aber international als α , β - und γ -Interferon bezeichnet werden, wobei noch zwischen IFN- α (le) (aus Leukozyten) und IFN- α (ly) (aus Lymphoblastoidzellen) unterschieden wird (COMMITTEE ON NOMENCLATURE, 1980). Darüberhinaus gibt es auch andere, international noch nicht anerkannte Interferon-Klassen, wie z.B. das σ -Interferon (WILKINSON und MORRIS, 1983). Teilweise existieren auch Subtypen, die sich zwar in ihrer Primärstruktur ähneln, aber nicht identisch sind. Zur α -Gruppe des Menschen werden heute 18 verschiedene Interferone gezählt, von denen jedes einzelne durch

ein eigenes Gen kodiert wird. Es gibt noch weitere α -Interferon-Gene, die aber kein funktionsfähiges Protein erzeugen können. Die Subtypen werden entweder mit Zahlen (international akzeptierte Nomenklatur) oder mit Buchstaben bezeichnet (VON WUSSOW, 1986). Von β -Interferon sind bis jetzt 2, von γ -Interferon nur ein Subtyp bekannt (REVEL, 1984).

Neben der Strukturverwandtschaft besteht auch eine funktionelle Ähnlichkeit zwischen α - und β -Interferon. Nach Induktion mit Viren oder Bakterientoxinen können beide Interferone von fast allen eukaryoten Zellen, aber auch von pflanzlichen Zellen produziert werden. Von humanen Leukozyten sind allerdings nur Monozyten in der Lage, α -Interferon zu bilden. In der Regel synthetisiert eine Zelle nicht nur einen, sondern mehrere Interferon-Typen; z.B. ist die Herstellung von α -Interferon meist mit der von β -Interferon verbunden, da beide Interferone den gleichen Zellrezeptor benutzen (KIRCHNER, 1984).

Die Sequenz von γ -Interferon weist keine Ähnlichkeit mit der von α - oder β -Interferon auf. Die Produktion erfolgt nur durch T-Zellen, die Induktion durch Antigene oder Mitogene. Außerdem besitzt γ -Interferon einen eigenen Rezeptor (KIRCHNER, 1984).

Alle 3 Interferone benutzen wahrscheinlich den gleichen second messenger. Deshalb sind sie sich, trotz großer struktureller Unterschiede, in ihren biologischen Eigenschaften mit wenigen Ausnahmen ähnlich. Neben den antiviralen Wirkungen (direkt: Hemmung der Virusreplikation durch Hemmung der Synthese viraler RNS und Proteinen; indirekt: Aktivierung der zellulären Abwehr) können auch nicht-antivirale, zelluläre Effekte unterschieden werden (z.B. antiproliferative Wirkung auf Lymphozyten, Anti-Tumor-Effekt, Effekt auf Allergie vom Spättyp) (KIRCHNER, 1984).



Durch große Fortschritte auf dem Gebiet der Molekularbiologie konnten viele der Gene sequenziert und in die Genome von Bakterien (meist E.coli) oder Hefezellen implantiert werden, um so große Mengen der Interferone zu produzieren. Darüberhinaus wurde es mit Hilfe der rekombinanten DNS-Techniken möglich, neue Gene und damit Hybrid-Interferone zu konstruieren, die in der Natur nicht vorkommen (z.B. IFN- β (Ser17), IFN- α A/D) (KIRCHNER, 1984).

Die Mengenangabe wird in internationalen biologischen Einheiten ausgedrückt (I.E.): eine Einheit ist diejenige Menge Interferon, die die Virusreplikation in einer Zellkultur um die Hälfte reduziert (VON WUSSOW, 1986).

Im Folgenden wird unter "Prophylaxe" eine Behandlung verstanden, die vor oder gleichzeitig mit der Infektion erfolgt, teilweise aber auch nach der Virusinokulation noch fortgeführt wird. Bei der "Therapie" geht die Infektion der ersten Behandlung um mehrere Stunden voraus.

2.2 INTERFERONTHERAPIE UND -PROPHYLAXE BEI VIRUSINFEKTIONEN

2.2.1 Wirkung am Auge

Vacciniavirus-Infektion

Nach topischer Applikation von lapinem Interferon bei Kaninchen (therapeutisch über 4 Tage bei täglich 6-maliger Behandlung) trat die Vacciniavirus-Infektion im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich verzögert auf und verlief milder. Superfizielle Teile des Auges waren besser geschützt als tieferliegende Teile. Die Keratitis beruhte bei den behandelten Tieren möglicherweise auf einer Reinfektion durch das unbehandelte Auge und nicht unbedingt auf einer unvollständigen Wirkung des Interferons (CANTELL und TOMMILLA, 1960).

Bei Affen erfolgte die Behandlung über Augentropfen mit humanem IFN- α . Das Interferon wurde mehrmals prophylaktisch oder therapeutisch verabreicht. Die prophylaktische Interferonapplikation konnte die Entstehung einer Keratitis verhindern. Der sofortige therapeutische Einsatz (1 Stunde p.i.) milderte nur den Infektionsverlauf. Ab der 52. Stunde nach der Infektion blieb die Behandlung wirkungslos (SUND-MACHER et al., 1975).

Herpesvirus-Infektion

Die ersten Versuche zur Beeinflussung einer HSV-1-Infektion am Kaninchenauge durch prophylaktische oder therapeutische Behandlung mit homologem Interferon schlugen allesamt fehl (CANTELL und TOMMILLA, 1960; SCHACHTER et al., 1970; SUGAR et al., 1973).

Spätere Untersuchungen wurden ebenfalls zumeist an Kaninchen vorgenommen (GRABNER et al., 1982/83; KANEKO et al., 1981; MAYERS et al., 1985; MC GILL et al., 1976; SANITATO et al., 1984; SMOLIN, 1983; SMOLIN et al., 1982a; SMOLIN et al., 1982b; SMOLIN et al., 1984; TROUSDALE und NESBURN, 1984; TROUSDALE et al., 1985). Für den Behandlungserfolg war die insgesamt eingesetzte Interferonmenge entscheidend, nicht aber die Anzahl oder die Häufigkeit einzelner Behandlungen (MC GILL et al., 1976). Durch Adsorption an Zellen, vermutlich über Interferon-Rezeptoren, lag Interferon auch nach 18 Stunden noch in antiviral wirksamer Konzentration im Tränenfilm vor, so daß eine einmal tägliche Interferongabe zur Behandlung ausreichte (SMOLIN et al., 1984). Die Prophylaxe mit Interferon war grundsätzlich wirksamer als die Therapie. Mit Ausnahme eines einzelnen Experiments, bei dem das Interferon i.m. (ohne Erfolg) injiziert wurde (SMOLIN et al., 1982a), erfolgte die Interferon-Verabreichung über Augentropfen.

Natürliches IFN- α war ab einer Dosis von 4×10^4 I.E. wirksam. Zwischen natürlichem IFN- α und rekombinantem IFN- $\alpha 2$ zeigte sich kein Unterschied in der Wirksamkeit (SMOLIN, 1983; SMOLIN et al., 1982a), IFN- $\alpha 2$ war allerdings geringfügig effektiver als IFN- $\alpha 1$ (SMOLIN et al., 1982b; TROUSDALE und NESBURN, 1984). Als Mindestdosen können für IFN- $\alpha 1$ $2,6 \times 10^4$ I.E. und für IFN- $\alpha 2$ $2,4 \times 10^5$ I.E. angesehen werden. IFN- αCon_1 wirkte erst ab einer Dosis von 10^6 I.E. Das Interferon wurde prophylaktisch über 7 Tage oder therapeutisch 14 Tage lang verabreicht. Die prophylaktische Gabe war trotz kürzerer Dauer effektiver (TROUSDALE et al., 1985).

Nur eine prophylaktische Behandlung mit $2,8 \times 10^4$ I.E. IFN- β über 14 Tage konnte die Keratitis beeinflussen (KANEKO et al., 1981), der therapeutische Einsatz blieb wirkungslos (GRABNER et al., 1982/83; SMOLIN, 1983).

Durch Iontophorese und Epinephrinbehandlung wurde bei einigen Untersuchungen frühestens 4 Wochen nach der Erstinfektion eine erneute Virusausscheidung und ein 2. akutes Stadium provoziert. Die Verabreichung von IFN- α 1 und IFN- α 2 (prophylaktisch über 5 Tage) verhinderte ein erneutes Auftreten von Symptomen (MAYERS et al., 1985). Die prophylaktische Gabe von 2×10^5 I.E. IFN- α A/D reduzierte nur die Virusausscheidung (SMOLIN et al., 1984). Die Therapie mit einer täglichen Dosis von 10^6 I.E. IFN- α Con₁ über 7 Tage schwächte die Keratitis ab. Sekundäre Symptome wie Konjunktivitis, Iritis oder Kornealtrübung waren vermindert und verzögert (TROUSDALE et al., 1985). Eine 4-wöchige Prophylaxe mit lapinem Interferon (SUGAR et al., 1973) oder die Therapie mit IFN- γ 4A (TROUSDALE et al., 1985) blieb dagegen wirkungslos. Nach Provokation eines 3. akuten Stadiums hatte keine der Behandlungen Erfolg (MAYERS et al., 1985; TROUSDALE et al., 1985).

Bei Affen durchgeführte Untersuchungen lieferten ähnliche Ergebnisse (NEUMANN-HAEFELIN et al., 1977; NEUMANN-HAEFELIN et al., 1985; SANITATO et al., 1984; SUGAR et al., 1973; SUNDMACHER et al., 1975). In den meisten Fällen wurde natürliches IFN- α eingesetzt. Eine Prophylaxe war schon mit Interferondosen von $9,5 \times 10^3$ I.E. (jeweils vor, gleichzeitig und nach der Virusinokulation) erfolgreich (NEUMANN-HAEFELIN et al., 1977). In einer Untersuchung, in der IFN- α nicht nur topisch gegeben, sondern teilweise auch subkonjunktival injiziert wurde, konnte die Erkrankung ebenfalls gemildert werden. Epitheliale Läsionen waren stark reduziert, die Heilungszeit deutlich verkürzt. Zwischen verschiedenen Behandlungsplänen (bis 6-mal tägliche Applikation der Augentropfen) und Interferonkonzentrationen ($1,2 \times 10^4$ und 5×10^5 I.E./ml) trat kein signifikanter Unterschied auf (SUGAR et al., 1973).

Mit natürlichem IFN- β konnte eine Herpeskeratitis (3-malige prophylaktische Behandlung) erst ab einer Dosis von $9,5 \times 10^4$

I.E. vollkommen verhindert werden (NEUMANN-HAEFELIN et al., 1977).

Rekombinantes IFN- $\alpha 2$ (5×10^7 I.E./ml), 9 Tage lang prophylaktisch verabreicht, war nur effektiv, wenn die Tiere vor der Infektion mindestens 4-mal mit Interferon behandelt wurden (SANITATO et al., 1984). Die Therapie verlief mit natürlichem Interferon wie auch mit IFN- $\alpha 2$ grundsätzlich ohne Erfolg (SANITATO et al., 1984; SUNDMACHER et al., 1975).

Die prophylaktische Behandlung mit IFN- γ (Dosen zwischen 3×10^4 und 3×10^6 I.E.) schützte die Tiere vollkommen vor kornealen Läsionen. Nach kombinierter Verabreichung niedriger, allein unwirksamer Dosen (50 bis 3000 I.E.) IFN- γ und IFN- α arg nahm die Keratitis bei 50% der Tiere einen milden Verlauf, während die andere Hälfte der Tiere völlig symptomlos blieb (NEUMANN-HAEFELIN et al., 1985).

2.2.2 Wirkung auf der Haut

Vacciniavirus-Infektion

Lapines Interferon wurde Kaninchen i.c. am Tag vor der Infektion mit 10^5 ID Vacciniavirus appliziert. Bei Injektion von verdünntem Interferon kam es zu deutlich kleineren Läsionen. Mit unverdünntem Interferon konnten die Hautläsionen vollkommen verhindert werden. Das Ergebnis einer prophylaktischen Behandlung, die gleichzeitig zur Virusinokulation erfolgte, war abhängig von der Virusmenge: Ein völliger Schutz war nur bis zu einer Infektionsdosis von 1000 ID Vacciniavirus möglich. Die Therapie blieb, vermutlich wegen einer zu geringen Konzentration der Interferonpräparation, auch bei niedrigen Infektionsdosen erfolglos (ISAACS und WESTWOOD, 1959).

Bei Mäusen wurde das Virus i.v. und murines Interferon i.p. verabreicht. Ab einer Dosis von 1250 I.E. Interferon war die Prophylaxe erfolgreich, eine therapeutische Behandlung erwies sich jedoch als unwirksam (DE CLERCQ und DE SOMER, 1968a). Erfolglos verlief die Behandlung von "nude" Mäusen nach Infektion mit dem dermatotropen Stamm D des Vaccinia-virus. Weder mehrmalige prophylaktische (7-mal) noch therapeutische Applikationen (36-mal) von jeweils 5×10^5 I.E. murinem IFN- β konnten die letale Infektion entscheidend beeinflussen (HEREMANS et al., 1980).

Sehr viele Untersuchungen wurden an Affen unternommen (BOL-HUIS et al., 1981; NEUMANN-HAEFELIN et al., 1976; SCHELLEKENS et al., 1979; SCHELLEKENS et al., 1981a; SCHELLEKENS et al., 1981b; VAN DER MEIDE et al., 1985; WEIMAR et al., 1980). Die Infektion erfolgte in den meisten Fällen intrakutan und die Applikation des Interferons intramuskulär. Zwischen der Wirksamkeit von natürlichem und rekombinantem Interferon (IFN- α bzw. IFN- γ) gab es keine Unterschiede (SCHELLEKENS et al., 1981a; VAN DER MEIDE et al., 1985).

Mit prophylaktischen Dosen von $1,5 \times 10^5$ I.E./kg IFN- α ließen sich die Hautläsionen um 63% vermindern (SCHELLEKENS et al., 1981a). Unabhängig von der Infektionsdosis war zum vollständigen Schutz der Tiere eine prophylaktische Behandlung mit 5×10^5 I.E./kg IFN- α nötig (SCHELLEKENS et al., 1979; VAN DER MEIDE et al., 1985; WEIMAR et al., 1980). Bei immunsupprimierten Affen verhinderte die gleiche Menge Interferon zwar das Auftreten von sekundären Symptomen wie Papeln oder Pusteln, nicht aber die Entstehung von Primärläsionen. Ob die Applikation prophylaktisch oder therapeutisch erfolgte, war dabei nicht entscheidend (NEUMANN-HAEFELIN et al., 1976). Ein Therapieversuch blieb auch in allen anderen Experimenten, selbst mit 2×10^6 I.E./kg IFN- α , ohne Erfolg (SCHELLEKENS et al., 1981b). Mehrmals prophylaktisch verabreichte Dosen von $1,5 \times 10^6$ I.E./kg IFN- α Con₁

minderten nur die Schwere der Krankheit (VAN DER MEIDE et al., 1985).

Die Applikationsart (i.m. oder i.v.) hatte bei IFN- α keinen Einfluß auf die Wirksamkeit (WEIMAR et al., 1980). Es traten allerdings deutliche tierartliche Unterschiede auf. Bei Rhesusaffen wurde mit 5×10^5 I.E./kg IFN- α ein vollständiger Schutz gegen die Infektion erzielt, bei Krallenaffen war dagegen eine Behandlung mit 2×10^6 I.E./kg Interferon nötig (SCHELLEKENS et al., 1981b). IFN- β war weniger wirksam. 5×10^5 I.E./kg IFN- β , prophylaktisch mehrmals i.m. appliziert, schützten nur 33% der Tiere vor dem Auftreten von Symptomen. Die anderen Tiere entwickelten aber, im Gegensatz zur Kontrollgruppe, nur kleine Vaccinialäsionen (WEIMAR et al., 1980). Auch 10^6 I.E./kg IFN- β reduzierten nur die Schwere der Symptome (VAN DER MEIDE et al., 1985). Die i.v. Verabreichung von IFN- β erwies sich als nicht bzw. nur schwach wirksam (VAN DER MEIDE et al., 1985; WEIMAR et al., 1980). Eine prophylaktische Behandlung mit 10^6 I.E./kg IFN- γ hatte eine stärkere Wirkung als die mit IFN- β (VAN DER MEIDE et al., 1985).

Bei lokaler i.c. Applikation (an der Infektionsstelle) waren IFN- α Con₁, IFN- β und IFN- γ deutlich wirksamer als bei i.m. Injektion. Schon 3 prophylaktische Gaben von $1,5 \times 10^6$ I.E./kg IFN- α Con₁, 10^6 I.E./kg IFN- β bzw. 10^5 I.E./kg IFN- γ schützten alle Tiere vor Vaccinialäsionen (VAN DER MEIDE et al., 1985).

Kälbern wurde rekombinantes IFN- α 2 in einer Dosis von 10^6 I.E./kg 2-mal prophylaktisch i.m. verabreicht. Die Vaccinialäsionen traten daraufhin mit einer zweitägigen Verzögerung auf. Da auch bei Wiederaufnahme der Behandlung am 3. und 4. Tag p.i. nur ein partieller Schutz vor der Infektion erzielt werden konnte (GOOSSENS et al., 1982), wurde in einem weiteren Versuch die Applikationsdauer auf 7 Tage ausgedehnt. Die Wirkung war dabei dosisabhängig und individuell stark verschieden. 10^6 I.E./kg, über 7 Tage verab-

reicht, stellten die minimale Dosis für den vollständigen Schutz gegen eine Vacciniavirus-Infektion des Kalbes dar (WERENNE et al., 1985).

Herpesvirus-Infektion

Keine Wirkung zeigte Interferon bei "nude" Mäusen nach i.c. Infektion mit dem S-Stamm des Herpesvirus simplex. Die Behandlung mit 2000 I.E. murinem Interferon (s.c.) erfolgte mehrmals prophylaktisch an der Infektionsstelle (LIEBERMANN et al., 1973). Auch 2×10^5 I.E. rekombinantes IFN- α /D, 2-mal täglich über 5 Tage i.p. injiziert, führten bei prophylaktischer wie bei therapeutischer Behandlung nur zu einer leichten Besserung. Erst die Kombination mit ACV verstärkte die Wirkung des Interferons. 72 Stunden nach der Infektion brachte die Verabreichung schwach wirksamer Dosen (2×10^5 I.E. Interferon und 400 mg/kg ACV) einen vollständigen Schutz bei 80% der Mäuse (CERRUTI et al., 1985).

Immunsupprimierte Affen wurden mit Medical Lake Macaque Herpesvirus infiziert. Die mehrmalige prophylaktische Applikation von 5×10^5 I.E. IFN- α verzögerte und milderte nur die Symptome. Die therapeutische Behandlung (ab dem 5. Tag p.i.) verkürzte die Krankheitsdauer erheblich (NEUMANN-HAEFELIN et al., 1976).

Simian Varicellavirus-Infektion

Nach dem natürlichen Ausbruch einer SVV-Infektion bei Affen wurden in der Inkubationszeit befindliche Tiere, die keine Antikörper hatten, mit 10^6 I.E./kg IFN- α (5 Tage lang) behandelt. Da die Affen nicht von den Kontrolltieren getrennt werden konnten, waren Sekundärinfektionen möglich. Insgesamt erkrankten 18% der behandelten und 80% der Kontrolltiere. Erkrankte Tiere wurden mit anderen antiviral wirksamen Medikamenten weiterbehandelt. Alle interfero-

nisierten Tiere überlebten, aber nur 33% der Tiere aus der Kontrollgruppe (ARVIN et al., 1983).

Nach experimenteller Infektion (s.c. und gleichzeitig i.tr.) verhinderte eine prophylaktische Behandlung (2×10^6 I.E./kg IFN- $\alpha 2$, 8 Tage lang) bei 50% der Affen klinische Symptome. Die therapeutische Applikation, erst 44 Stunden nach der Infektion beginnend, verhinderte sogar bei allen Tieren das Auftreten von Symptomen (SOIKE et al., 1983).

2.2.3 Wirkung im Genitaltrakt

Mäuse oder Hamster wurden lokal entweder intravaginal oder zervikovaginal mit HSV-2 infiziert (FISH et al., 1983; FISH et al., 1985; OLSEN et al., 1978). Um bei mehrmaliger prophylaktischer oder therapeutischer Behandlung (1 Stunde nach der Infektion beginnend) einen Erfolg zu erzielen, waren bei gleicher Applikationsart $1,4 \times 10^5$ I.E. murines Interferon nötig. Begann die Therapie erst 24 Stunden p.i., blieb die Behandlung unwirksam (OLSEN et al., 1978). Die Prophylaxe mit 10^4 I.E. IFN- $\alpha(1e)$ oder mit 10^5 I.E. IFN- $\alpha 2$ hatte, wie auch die Therapie, keine positive Wirkung (FISH et al., 1983).

Die i.p. Verabreichung des Interferons führte zu einem deutlich besseren Ergebnis. Schon mit 4×10^4 I.E. murinem Interferon (prophylaktisch 7 Tage lang) konnte die Mortalität bei Mäusen signifikant gesenkt werden. Die mehrmalige therapeutische Applikation von 8×10^4 I.E. murinem Interferon erwies sich als wirksamer, wobei die Behandlung bei Beginn erst 24 Stunden p.i. sogar effektiver war als bei Beginn 1 Stunde nach der Infektion (OLSEN et al., 1978). Eine einzelne Dosis von 10^6 IFN- αCon_1 , vor oder nach der Virusinokulation verabreicht, reduzierte die Mortalität bei Hamstern signifikant. Das beste Ergebnis konnte mit einer

mehrmaligen prophylaktischen Interferonisierung erreicht werden (FISH et al., 1985).

2.2.4 Wirkung im Respirationstrakt

Herpesvirus-Infektion

Die Untersuchungen mit BHV-1 wurden ausschließlich beim Kalb durchgeführt (BABIUK et al., 1985; CZARNIECKI et al., 1985; RONEY et al., 1985). Teilweise wurden die Tiere zusätzlich mit *P.haemolytica* infiziert (BABIUK et al., 1985; CZARNIECKI et al., 1985). Die Interferonapplikationen erfolgten prophylaktisch. Bei einmaliger Aerosolverabreichung von bovinem IFN- α 1 war, ab einer Dosis von 5 mg/Tier, die Krankheitsdauer stark verkürzt. Die Krankheit verlief bei den interferonisierten Tieren wesentlich milder als bei den Kontrolltieren. Der Serum-Fibrinogenspiegel (als Maß für die Lungenerkrankung) war erst ab einer Dosis von 10 mg Interferon erniedrigt. Die Virusreplikation im oberen Respirationstrakt blieb durch die Behandlung unbeeinflusst (BABIUK et al., 1985; CZARNIECKI et al., 1985). Der Behandlungserfolg mit humanem IFN- α 2 hing von der Interferon- und der Virusdosis ab. 4×10^6 I.E./kg Interferon (kombiniert i.n. und i.m. mehrmals verabreicht) führten, bei einer Infektionsdosis von 10^4 TCID₅₀ BHV-1, zu einem verzögerten Auftreten von deutlich leichteren Symptomen (RONEY et al., 1985).

Cytomegalovirus-Infektion

Eine mehrmalige Behandlung mit 8×10^4 I.E. murinem Interferon (i.p.) war bei i.p. mit murinem CMV infizierten Mäusen erfolglos (KERN et al., 1978). Bei i.tr. Infektion überlebten alle infizierten Mäuse schon nach einmaliger

i.p. Verabreichung von 500 I.E. murinem Interferon (ROSE et al., 1983).

Die i.p. Infektion mit einer niedrigen, nicht-letalen Dosis murinem CMV (200 PFU) verlangsamte das physiologische Wachstum von neugeborenen Mäusen. Durch Behandlung mit 10 I.E. murinem Interferon, einmal am Tag vor der Infektion, normalisierte sich das Wachstum wieder. Dabei erwies sich die i.p. Interferon-Applikation geringfügig besser als die s.c. Applikation (CRUZ et al., 1981).

Influenzavirus-Infektion

Als Versuchstiere fanden nur Mäuse, die i.n. mit verschiedenen Typen und Subtypen des Influenzavirus infiziert wurden, Verwendung (BLACH-OLSZEWSKA et al., 1972; FINTER, 1968; LINK et al., 1963; SAITO et al., 1983; SUN et al., 1986). Die Interferon-Applikation erfolgte, mit einer Ausnahme (SUN et al., 1986), ausschließlich prophylaktisch.

Bei der Behandlung mit murinem Interferon war der Erfolg nach Influenza-PR8-Infektion von der Virusdosis abhängig. Bei Inokulation von 1 LD₅₀ Influenzavirus PR8 reduzierten 640 I.E. Interferon, mehrmals i.n. verabreicht, den Virustiter signifikant. Die i.v. Injektion hatte jedoch eine negative Wirkung: Neben einem schnelleren Todeseintritt war der Titer in der Interferon-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe erhöht (BLACH-OLSZEWSKA et al., 1972). Wirkungslos war die Behandlung mit murinem Interferon (i.p., i.m., i.v. oder kombiniert) nach Influenza-A-Infektion. Bei i.n. Applikation genügte allerdings eine Einzeldosis von 250 I.E. Interferon, um den Virustiter signifikant zu erniedrigen (FINTER, 1968). Bei Influenza-A1/Em2-infizierten Mäusen, die einmal mit murinem Interferon (4 Stunden vor der Infektion) behandelt worden waren, konnte ebenfalls ein negativer Effekt in Form einer Titererhöhung beobachtet werden. Die mehrmalige Interferon-Applikation verzögerte

dagegen die Virusreplikation (LINK et al., 1963). Nach Infektion mit Influenzavirus A2 reduzierten mehrere Dosen von mindestens 5×10^5 I.E. murinem Interferon (i.p.) die Mortalität. Bei entsprechender Virusdosis konnte durch i.n. Behandlung mit 5×10^5 I.E. Interferon eine Überlebensrate von 100% erreicht werden. Die i.v. Behandlung war unwirksam (SAITO et al., 1983).

Die Aerosolbehandlung mit IFN- α A/D hatte bei Mäusen, die mit Influenzavirus A/Hongkong/68 infiziert wurden, nur eine begrenzte Wirkung. Unabhängig von der Interferondosis konnte die Mortalität bei prophylaktischer Behandlung nur um maximal 20%, bei therapeutischer Aerosolierung um maximal 7% reduziert werden (SUN et al., 1986).

2.2.5 Wirkung im Gastrointestinaltrakt

Rota- und Coronavirus-Infektion

Drei experimentell mit Rotavirus infizierte Kälber wurden mehrmals prophylaktisch mit 10^6 I.E./kg IFN- α 2 (i.m.) behandelt. Zwei kolostrumfrei aufgezogene Kälber blieben gesund. Das 3. Kalb erhielt am Tag nach der Infektion Kolostrum und erkrankte vorübergehend am 4. Tag nach der Virusinokulation. Die Virusreplikation war nicht gehemmt. Rotaviren wurden nach einem Tag (bei 3-tägiger Behandlung, wie in der Kontrollgruppe) bzw. nach 5 Tagen (bei 4-tägiger Behandlung) mit dem Kot ausgeschieden. Außerdem hatten beide kolostrumfrei aufgezogenen Kälber später Antikörper gegen das Virus (SCHWERS et al., 1985). Nach kombinierter Infektion mit Rotavirus und E.coli-K99-Keimen konnten durch eine Therapie mit 2×10^7 I.E. rekombinantem IFN- α (2-mal täglich, 3-5 Tage lang) 6 von 12 Tieren geheilt werden. Von den 6

gestorbenen Kälbern verendeten 2 an den Folgen der Enteritis und 4 infolge anderer Krankheiten (HOFMANN et al., 1986).

Rekombinantes IFN- wurde bei insgesamt 264 Kälbern mit Rota- und/oder Coronavirus-Infektion eingesetzt. Die orale Interferon-Applikation erfolgte therapeutisch 3-5 Tage lang über die Tränke. Einem Teil der Kälber wurde ferner eine Elektrolytlösung verabreicht; die zusätzliche Behandlung unterstützte die Therapie mit Interferon. Der Behandlungserfolg war bei Verabreichung von jeweils 5×10^6 I.E. (HOFMANN et al., 1985) oder 2×10^7 I.E. Interferon (HOFMANN et al., 1986) gleich. Bei Rotavirus-Infektion und bei Mischinfektion konnten annähernd 90% der Tiere vollständig geheilt werden, bei den restlichen Kälbern besserte sich das klinische Bild. Bei Coronavirus-Infektionen trat bei fast 75% der Kälber nur eine Besserung ein, 25% der Kälber blieben ungebessert oder starben trotz der Behandlung (HOFMANN, 1986; HOFMANN et al., 1985).

Neugeborene, kolostrumfrei aufgezogene Ferkel wurden mit TGE-Virus infiziert. Eine orale, mehrmalige Prophylaxe mit bovinem IFN- $1-1^d$ (täglich 4×10^8 I.E.) war unwirksam. Das Interferon wurde zwar nicht durch den Mageninhalt, aber relativ schnell durch den Darmsaft inaktiviert. Eine Wirkung blieb wegen des zu kurzen Kontaktes des Interferons mit der Darmmukosa aus (MAC LACHLAN und ANDERSON, 1986).

Togavirus-Infektion

Nach i.v. Infektion von Kälbern mit BVD-Virus verzögerte eine mehrmalige, prophylaktische Behandlung mit 10^4 oder 10^5 I.E./kg bovinem IFN- 1 (i.m.) das Auftreten von Symptomen. Die Erkrankung verlief im Vergleich zu den Kontrolltieren wesentlich milder. Bei einer Reinfektion nach 7 Wochen waren alle Tiere geschützt, weil sie in der Zwi-

schenzeit Antikörper gegen das BVD-Virus gebildet hatten (GILLESPIE et al., 1986).

2.2.6 Systemische Wirkung

2.2.6.1 Infektionen mit Picornaviridae

Coxsackievirus

Neugeborene Mäuse wurden mit einer letalen Dosis (10 LD_{50}) Coxsackievirus A Typ 16 infiziert. Nach mehrmaliger, prophylaktischer Gabe von 2×10^4 I.E. murinem Interferon (s.c.) traten keine Todesfälle mehr auf. Bei therapeutischer Behandlung (Beginn am Tag nach der Infektion) waren dazu 10^5 I.E. Interferon nötig. Beginn die Interferonisierung 2 Tage p.i., überlebten nur 80% der Mäuse (SASAKI et al., 1986).

Auch nach Infektion mit Coxsackievirus B Typ 3 (CVB3), das bei Mäusen eine Myokarditis induzierte, war der Erfolg abhängig vom Zeitpunkt der Behandlung. Eine einzelne Dosis murines IFN- β ($2-3 \times 10^4$ I.E.), prophylaktisch oder einen Tag nach der Infektion verabreicht, verminderte die Myokardläsionen. Eine Interferonisierung am 3. Tag p.i. war unwirksam (LUTTON und GAUNTT, 1985).

Mit Hilfe von IFN- β -Antiserum konnten bei der CVB3-Infektion 2 Zeitspannen gegensätzlicher Interferonwirkung ermittelt werden. Zwischen 24 Stunden vor und 24 Stunden nach der Virusinokulation wirkte sich die Interferonisierung positiv aus. In der zweiten Phase, bei Behandlung 72 Stunden p.i., hatte das Interferon einen nachteiligen Effekt (LUTTON und GAUNTT, 1985).

Enterovirus

Eine mehrmalige, prophylaktische Verabreichung von 2×10^4 I.E. murinem Interferon schützte alle Mäuse gegen eine letale Infektion mit Enterovirus Typ 71 (SASAKI et al., 1986).

Mengovirus

Bei Mengovirus-Infektion von Mäusen hing der Erfolg einer Interferon-Therapie von verschiedenen Faktoren ab. Bei niedrigen Infektionsdosen ($10^{3,5}$ PFU) war die mehrfache Applikation von 10^4 I.E. murinem Interferon nur bei Behandlungsbeginn kurz nach der Infektion wirksam. 10^5 I.E. Interferon wirkten auch noch später. Bei höheren Infektionsdosen (10^5 PFU) versagte die Therapie (HEREMANS et al., 1980).

Enzephalomyokarditisvirus

Die Wirkung von Interferon auf das EMC-Virus wurde bei Mäusen (FINTER, 1964; GIRON et al., 1983; GRESSER et al., 1968; GRESSER et al., 1969; WECK et al., 1982) und Affen untersucht (LEVIN et al., 1986; STEBBING et al., 1983; WECK et al., 1983).

Bei Mäusen stand der Behandlungserfolg in enger Beziehung zu der Infektionsdosis, dem verwendeten Interferon, der Interferondosis und der Applikationsart. Eine Überlebensrate von 100% konnte bei einmaliger Prophylaxe mit 7500 I.E. murinem Interferon (i.m., Infektionsdosis 14 LD_{50} EMC-Virus) erzielt werden (FINTER, 1964).

Bei einer Virusdosis von 100 LD_{50} war bei einmaliger prophylaktischer Applikation (i.p.) nicht nur eine große Interferonmenge (mindestens 10^5 I.E.), sondern auch das In-

terferon selbst für den Erfolg entscheidend. IFN- α 2 war nicht, IFN- α 1 nur schwach und IFN- α A/D gut wirksam (WECK et al., 1982). Homologes, murines Interferon hatte die stärkste antivirale Wirkung (GRESSER et al., 1968).

Eine Mehrfachbehandlung erwies sich grundsätzlich günstiger als eine einmalige Dosis. Nach mehrmaliger Applikation von murinem Interferon überlebten, bei Infektion mit 250 LD₅₀ EMC-Virus, doppelt so viele Mäuse. Den deutlichsten Effekt hatte die 10-malige therapeutische Behandlung. Bei Infektion mit 13 LD₅₀ EMC-Virus lag die Überlebensrate bei 68%, während bei Einzelbehandlung nur 4% der Mäuse überlebten (GRESSER et al., 1968). Eine verstärkte Wirkung hatten auch IFN- α 2 und IFN- α A/D. IFN- α 1 und IFN- α D/A waren bei mehrfacher Applikation dagegen nicht wirksamer (WECK et al., 1982).

Die Therapie mit murinem Interferon wirkte bei mehrmaliger Verabreichung nur bis zu einer Infektionsdosis von 13 LD₅₀ EMC-Virus gut (GRESSER et al., 1968), bei höheren Virusdosen (50 LD₅₀) jedoch nicht mehr (GRESSER et al., 1969).

Eine weitere Studie zeigte eine Abhängigkeit des Behandlungserfolges von dem zur Infektion verwendeten Virustyp und von der Rasse der Versuchstiere. ICR Swiss- und SWR/J-Mäuse wurden i.p. mit letalen Dosen des diabetogenen EMC-Virus Typ MM oder Typ D infiziert. Die prophylaktische Behandlung (i.p.) mit einer Einzeldosis von mindestens 5000 I.E. IFN- β bewahrte zwar alle ICR Swiss-Mäuse vor der letalen Auswirkung der Infektion, schützte aber nur die Hälfte der Tiere vor dem diabetogenen Effekt des EMC-Virus Typ D. SWR/J-Mäuse wurden durch die Interferon-Behandlung dagegen vollständig geschützt (GIRON et al., 1983).

Bei Affen konnten rassespezifische, aber auch applikationsbedingte Unterschiede im Behandlungsergebnis gefunden werden. Krallenaffen guayanischer Abstammung wurden mit einer subletalen Dosis EMC-Virus infiziert. Die prophylak-

tische, mehrmalige i.v. Injektion von 10^6 I.E./kg IFN- β war wirkungslos, bei i.m. Applikation kam es jedoch zu einer signifikanten Reduktion der Mortalitätsrate (WECK et al., 1983). Bei Krallenaffen bolivianischer Abstammung war nach Infektion mit einer letalen Virusmenge auch die i.v. Applikation von IFN- β (WECK et al., 1983), von IFN- $\alpha 1$, IFN- $\alpha 2$ oder IFN- $\alpha A/D$ wirksam (jeweils 10^6 I.E./kg i.v.) (STEBBING et al., 1983). Mit Ausnahme von IFN- $\alpha 2$ senkten 10^3 I.E./kg IFN- $\alpha 1$ oder IFN- $\alpha A/D$ bzw. 3×10^4 I.E. IFN- β den Virustiter (WECK et al., 1983; STEBBING et al., 1983). Die geringe Wirksamkeit von IFN- $\alpha 2$ lag an dem starken immunsuppressiven Effekt dieses Interferons (STEBBING et al., 1983).

Bei Pavianen verhinderte eine mehrfache Therapie mit 2×10^6 I.E. IFN- α i.m. das Auftreten einer Virämie zwar nicht vollständig, nach der Interferon-Behandlung traten aber keine Todesfälle mehr auf. Schon die einmalige, prophylaktische Applikation von 3×10^6 I.E. IFN- α verhinderte eine Virämie (LEVIN et al., 1986).

Die Interferonisierung unterdrückte bei Mäusen die Virusreplikation. Bei 63% der infizierten Tiere waren keine Antikörper nachzuweisen (GRESSER et al., 1968). Interferon-behandelte Affen hatten dagegen 3 Wochen nach der Infektion virusneutralisierende Antikörper (STEBBING et al., 1983).

2.2.6.2 Infektionen mit Togaviridae

Semliki Forestvirus

Mit SFV wurden Mäuse infiziert, und, mit Ausnahme einer Studie mit Geflügel- und Pflanzen-Interferon (JAIN et al., 1983), mit murinem Interferon behandelt (FINTER, 1964; FINTER, 1966; FINTER, 1968; WORTHINGTON et al., 1973).

Vor allem FINTER (1966) erarbeitete am Beispiel der SFV-Infektion Grundlagen für spätere Untersuchungen. Er wies

nach, daß der Behandlungserfolg von Faktoren wie der Infektionsdosis, der eingesetzten Interferonmenge, dem Zeitpunkt der Interferon-Verabreichung, der Applikationsart und dem Ort der Applikation abhing. Die Überlebensrate stieg entsprechend der Interferondosis exponentiell an und fiel exponentiell mit steigender Virusdosis ab. Bei einer Infektion mit 110 LD₅₀ SFV kam es ab einer prophylaktischen Dosis von 5000 I.E. Interferon zu einer positiven Wirkung. Erst nach Verabreichung von $6,4 \times 10^4$ I.E. Interferon überlebten 70% der Mäuse. Die prophylaktische Behandlung mit $5,6 \times 10^4$ I.E. Interferon war bis zu einer Infektionsdosis von 80 LD₅₀ SFV gut, bei Infektion mit 320 LD₅₀ SFV nur mehr schwach wirksam. Bei Inokulation von 200 LD₅₀ SFV konnte mit einer einmaligen, prophylaktischen Behandlung ($3,8 \times 10^4$ I.E. Interferon) ein Erfolg nur erzielt werden, wenn die Interferongabe einen oder zwei Tage vor der Infektion erfolgte (FINTER, 1966). Die therapeutische Behandlung hatte Erfolg, wenn die Interferon-Applikation (1600 I.E. Interferon, i.v. injiziert) bis spätestens 17 Stunden nach der Infektion erfolgte (FINTER, 1968). Danach zeigten auch mehrmalige Behandlungen mit $1,25 \times 10^4$ I.E. Interferon nur eine schwache Wirkung (WORTHINGTON et al., 1973).

Die prophylaktische i.m. Interferon-Applikation erwies sich geringfügig effektiver als die i.v. Applikation (FINTER, 1966).

Die Verteilung einer großen Einzeldosis Interferon auf mehrere kleine Dosen pro Tag verbesserte die Behandlungsergebnisse nicht (FINTER, 1966).

Der Behandlungserfolg mit Geflügel-Interferon (CIFN) oder pflanzlichem Interferon (PIFN) war abhängig vom Zeitpunkt und der Art der Applikation. Bei einem Behandlungsbeginn mindestens 24 Stunden vor der SFV-Infektion (200-400 LD₅₀) konnte die Mortalität durch Verabreichung von jeweils 1000 I.E. PIFN (i.m.) signifikant gesenkt werden. Die s.c. Applikation war nicht wirksam. CIFN hatte auch bei Behand-

lungsbeginn 6 Stunden vor der Infektion oder bei subkutaner Gabe einen deutlichen positiven Effekt (JAIN et al., 1983).

Sindbisvirus

Immunsupprimierte, mit Sindbisvirus infizierte Mäuse erhielten prophylaktisch mehrmals $1,6 \times 10^4$ I.E. murines Interferon (i.p.). Symptome einer Enzephalitis traten nicht auf. Trotz einer protrahierten Virämie war das ZNS vor der Virusinvasion geschützt (GAJDOSOVA et al., 1973).

Infizierte Ratten konnten nur durch prophylaktische und mehrmalige Applikation von konzentriertem homologem Interferon geschützt werden. "Rohes" Interferon war unwirksam (DENYS, 1963).

Gelbfiebertvirus

Um bei allen mit Gelbfiebertvirus Subtyp FN infizierten Affen die Virämie zu reduzieren und ihren Beginn zu verzögern, war eine 3-malige prophylaktische Interferonisierung mit 5×10^5 I.E. IFN- α (le) notwendig (WORKING PARTY ON HUMAN INTERFERON OF THE U.K. SCIENTIFIC COMMITTEE ON INTERFERON, 1970). Eine Therapie blieb erfolglos (SCHELLEKENS et al., 1981b).

2.2.6.3 Infektion mit Bunyaviridae

Bei Mäusen, die mit Bunyamweravirus infiziert wurden, konnte die Mortalität durch Behandlung mit murinem Interferon (2-mal prophylaktisch i.p.) signifikant gesenkt werden. Zellkultur-Interferon war wirksamer als Organ-Interferon (HITCHCOCK und ISAACS, 1960).

2.2.6.4 Infektionen mit Rhabdoviridae

Vesikuläres Stomatitisvirus

Auch am Modell der VSV-Infektion konnte gezeigt werden, daß der Erfolg einer Interferonbehandlung von der Infektionsdosis, dem Interferontyp, der Dosis, dem Zeitpunkt, der Art und der Häufigkeit der Interferon-Applikation abhängt. Die Versuche wurden bei Ratten (SUN et al., 1984) und Mäusen durchgeführt (DE CLERCQ und DE SOMER, 1968b; DE CLERCQ und DE SOMER, 1971; GRESSER et al., 1975; HEREMANS et al., 1980; SCHAFFER et al., 1972; WYDE et al., 1984; WYDE et al., 1985).

Eine prophylaktische, mehrmalige Verabreichung von 2000 I.E. murinem Interferon war bei einer Infektion mit 160 LD₅₀ VSV unwirksam. Bei einer Infektionsdosis von 16 LD₅₀ VSV überlebten jedoch fast alle Mäuse (DE CLERCQ und DE SOMER, 1968b).

Exogenes Interferon sollte grundsätzlich am oder zumindest in der Nähe des Ortes der primären Virusreplikation appliziert werden (SUN et al., 1984). Bei einer s.c. VSV-Infektion von neugeborenen Mäusen war die orale Interferonisierung über die Muttermilch ($1-2 \times 10^4$ I.E. Interferon/ml Muttermilch) nur wenig wirksam. Einmal prophylaktisch mit einer Sonde verabreichtes murines Interferon ($5-6 \times 10$ I.E. Interferon/ml) hatte bei oraler Infektion dagegen eine signifikante Wirkung (SCHAFFER et al., 1972). Durch die kombinierte i.p./i.v. Behandlung (GRESSER et al., 1975) oder die i.n. Behandlung mit einem Interferonaerosol konnte bei i.n. Infektion ein besseres Ergebnis erzielt werden als bei ausschließlicher intraperitonealer Interferongabe (WYDE et al., 1985).

Die prophylaktische Aerosolbehandlung führte bei subletaler VSV-Infektion ab einer Dosis von 300 I.E. murinem IFN- α zu einer vollständigen Unterdrückung der Virusreplikation. Der

gleiche Erfolg konnte mit humanem IFN- α 2 erst ab einer Dosis von 5100 I.E. und mit IFN- α A/D ab 10^4 I.E. erzielt werden (WYDE et al., 1984).

Bei einer letalen Dosis VSV mußten zur Therapie ab dem 4. Tag p.i. mehrere Dosen murines Interferon ($6,4 \times 10^6$ I.E., kombiniert i.p./i.v.) verabreicht werden (GRESSER et al., 1975). Die Therapie mit einer Einzeldosis von 300 I.E. Interferon (i.p.), 1 Stunde nach der Virusinokulation, hatte nur eine schwache Wirkung. 3 oder 5 Stunden p.i. blieb selbst eine Behandlung mit mit 3000 I.E. Interferon wirkungslos (DE CLERCQ und DE SOMER, 1971). Nach Infektion mit einer subletalen Virusmenge verhinderte erst eine 2-malige Aerosolapplikation von jeweils 10^4 I.E. IFN- α A/D eine Virusvermehrung. Die Behandlung mit IFN- α 2 (10^4 I.E.) reduzierte nur den Virustiter (SUN et al., 1984).

Eine einmalige prophylaktische Applikation von murinem Interferon (300 I.E.) war bei letaler VSV-Infektion unwirksam. Durch mehrmalige Verabreichung des Interferons konnte bereits eine Überlebensrate von 40% erreicht werden (DE CLERCQ und DE SOMER, 1971). Nach einer mehrfachen prophylaktischen Behandlung mit 10^5 I.E. Interferon überlebten dagegen nur 65% der Mäuse (HEREMANS et al., 1980).

Tollwutvirus

Für die Untersuchungen mit dem Tollwutvirus wurde bei Mäusen (BAER et al., 1977; FINTER, 1968) und bei Kaninchen (HO et al., 1974; POSTIC und FENJE, 1971) ausschließlich homologes Interferon eingesetzt. Affen erhielten humanes IFN- α (BAER et al., 1977; HILFENHAUS et al., 1975; HILFENHAUS et al., 1977; WEINMANN et al., 1979). Die Infektion erfolgte mit Straßenvirus oder mit Tollwut-CVS-Virus (FINTER, 1968). Für den Behandlungserfolg des Interferons waren die Dosis, die Applikationsart, der Zeitpunkt der Behandlung sowie der Ort der Interferon-Applikation entscheidend. Die Infek-

tionsdosis war weniger ausschlaggebend (WEINMANN et al., 1979).

Bei einer Infektion mit Tollwut-CVS-Virus blieb sowohl eine Prophylaxe mit 250 I.E. Interferon (s.c. am Infektionsort) als auch mit 2500 I.E. Interferon (kombiniert i.m./i.p.) wirkungslos (FINTER, 1968).

Wurde Tollwut-Straßenvirus an der gleichen Stelle wie das Interferon (i.m.) injiziert, reichte bei Kaninchen eine einzige prophylaktische Dosis von $1,6 \times 10^6$ I.E. Interferon aus, um alle Tiere gegen die letale Infektion zu schützen. Durch eine kombinierte, prophylaktische i.m./i.v. Injektion von insgesamt 8×10^5 I.E. Interferon überlebten 83% der Kaninchen. Bei therapeutischer Anwendung 3 Stunden nach der Infektion war die kombinierte Verabreichung nur schwach, zu einem späteren Zeitpunkt überhaupt nicht mehr wirksam (POSTIC und FENJE, 1971). Mehr als die Hälfte der Affen, die mehrmals therapeutisch mit insgesamt $1,2 \times 10^6$ I.E. Interferon behandelt wurden, überlebten eine tödliche Infektion (HILFENHAUS et al., 1977).

Wenn Infektion und Interferon-Applikation an verschiedenen Stellen (i.m.) erfolgten, dann hatte eine Dosis von $1,6 \times 10^6$ I.E. Interferon bei Kaninchen nur einen schwachen prophylaktischen Effekt (POSTIC und FENJE, 1971). Die 2-malige prophylaktische Behandlung von Affen mit 10^6 I.E. Interferon war nicht wirksam, während durch eine 5-malige therapeutische Applikation von insgesamt 10^6 I.E. Interferon 55% der Tiere geschützt werden konnten (HILFENHAUS et al., 1977). Bei einer Erhöhung auf 3 Dosen (insgesamt $1,1 \times 10^7$ I.E. Interferon) stieg die Überlebensrate auf 70% an (WEINMANN et al., 1979).

Eine prophylaktische, intravenöse Interferon-Behandlung war unwirksam (POSTIC und FENJE, 1971).

Bei i.ventr. Interferon-Applikation führte selbst eine prophylaktische 3-wöchige Behandlung (täglich 10^6 I.E. Interferon) nur zu einer geringen Verlängerung der Überlebenszeit. Die Implantation einer i.ventr. Dauerkanüle schwächte das Immunsystem, so daß eine Wirkung des Interferons ausblieb (HO et al., 1974).

Die Injektion von Interferon in den lumbalen Subarachnoidalraum erwies sich als günstiger (HO et al., 1974). Der Erfolg bei einer alleinigen i.l. Therapie war nur mäßig (HILFENHAUS et al., 1977; WEINMANN et al., 1979). Durch kombinierte i.m./i.l. Verabreichung von insgesamt $2,5 \times 10^6$ I.E. Interferon (13 Einzeldosen zwischen 1. und 13. Tag p.i.) konnte bei Affen eine Überlebensrate von 80% erzielt werden (HILFENHAUS et al., 1977).

Die Therapie nach Auftreten erster Symptome war in jedem Fall unwirksam. Keines der erkrankten Tiere überlebte (HILFENHAUS et al., 1975; WEINMANN et al., 1979).

Als erfolversprechendstes Behandlungsschema wurde eine kombinierte i.l. (Beginn 7 Tage p.i.) und i.m. Interferontherapie (Beginn 1 Tag p.i., Applikation an der Infektionsstelle) vorgeschlagen (WEINMANN et al., 1979). Eine zusätzliche aktive Vakzinierung mit HDC-Vakzine wurde empfohlen (BAER et al., 1977; WEINMANN et al., 1979).

2.2.6.5 Infektion mit Papovaviridae

Bei boviner Papillomatose am Euter von Rindern wurde eine Paste, die 4000 I.E./g homologes Interferon enthielt, mehrmals täglich über 4-6 Tage lokal aufgetragen. Die Behandlung war in allen Fällen erfolgreich (BERBEROVIC et al., 1985).

2.2.6.6 Infektionen mit Herpesviridae

Herpesvirus simplex

Die Wirksamkeit von Interferon wurde vor allem bei Mäusen, die mit HSV-1 oder HSV-2 letal infiziert wurden, bestimmt (CONNELL et al., 1985; DE CLERCQ und LUCZAK, 1976; FISH et al., 1983; FRASER-SMITH et al., 1984a, 1984b und 1985; OLSEN et al., 1978). In einer einzigen Untersuchung wurden Hamster als Versuchstiere eingesetzt (FISH et al., 1985).

Nach i.n. HSV-1-Infektion blieb eine Therapie mit murinem Interferon (i.m.) erfolglos. Die prophylaktische Applikation von 10^6 I.E. murinem Interferon hatte eine geringe Wirkung (DE CLERCQ und LUCZAK, 1976). Bei i.p. Infektion war auch die mehrmalige prophylaktische Verabreichung von IFN- α A/D (jeweils $2,5 \times 10^4$ I.E. Interferon, i.p.) nur schwach wirksam (CONNELL et al., 1985).

Bei der HSV-2-Infektion (i.p.) wurde das beste Ergebnis (100% Überlebensrate) mit einer mehrmaligen prophylaktischen Applikation von 10^5 I.E. IFN- α A/D (i.p.) erzielt (FISH et al., 1983). Bei einmaliger Verabreichung von 10^6 I.E. IFN- α A/D überlebten nur 75%, mit IFN- α Con₁ 90% der Tiere (FISH et al., 1985). Der Erfolg bei therapeutischer Behandlung hing neben der Interferondosis auch vom Zeitpunkt der Interferonisierung ab. Mehrere Dosen von 8×10^4 I.E. murinem Interferon waren noch bei einem Behandlungsbeginn 48 Stunden nach der Infektion wirksam. Niedrigere Dosen hatten nur bei Verabreichung 24 Stunden p.i. eine ausreichende Wirkung (OLSEN et al., 1978).

Durch Kombination von an sich unwirksamen Dosen Interferon mit ACV oder DHPG konnten durch Ausnutzung starker synergistischer Effekte beachtliche Erfolge erreicht werden. Die Therapie mit IFN- α A/D (mehrmals i.p.) und ACV (100 mg/kg oral, nach der letzten Interferon-Applikation beginnend)

senkte die Mortalitätsrate bei HSV-1-Infektion auf 6% (CONNELL et al., 1985). Bei einmaliger therapeutischer Behandlung mit IFN- α /D und DHPG (1 mg/kg) bzw. mit murinem IFN- γ und DHPG (3mg/kg) konnte die Überlebensrate bei HSV-2-Infektion sogar auf 100% gesteigert werden (FRASER-SMITH et al., 1984a und 1985). Durch Kombination von murinem IFN- β und DHPG überlebten maximal 85% der Versuchstiere (FRASER-SMITH et al., 1984b).

BKF-Virus

Sechs an Bösartigem Katarrhalfieber erkrankte Rinder überlebten nach systemischer Behandlung mit bovinem Interferon. Am ersten Tag wurden 3000 I.E./kg Interferon, am zweiten 2000 I.E./kg, am dritten Tag 1000 I.E./kg verabreicht. Zusätzlich erfolgte eine Therapie mit Kardiotonika, Kalzium- und Glucose-Lösungen sowie mit den Vitaminen C, K und der B-Gruppe. Außerdem kam eine interferonhaltige Augensalbe (4000 I.E./g Interferon) zur Anwendung. Bereits 24 Stunden nach der ersten Interferon-Applikation waren die Tiere fieberfrei (BERBEROVIC et al., 1985).

2.2.6.7 Infektion mit Hepadnaviridae

Zwei Schimpansen, chronische HBsAg-Träger, wurden innerhalb von 14 Tagen mehrmals mit 10^7 I.E. IFN- β behandelt. Die Therapie führte zu einer deutlich reduzierten Symptomatik, die Besserung war allerdings nur temporär. Eine Eradikation des Virus war nicht möglich (DESMYTER et al., 1976).

2.2.6.8 Infektion mit nicht-klassifizierten Viren

Wirkungslos war bei Mäusen, die mit Scrapievirus infiziert wurden, eine bis zu 6 Monate dauernde Therapie mit murinem

Interferon (GRESSER und PATTISON, 1968; GRESSER et al., 1983).

Affen wurden nach Infektion mit Scrapie-, Kuru- oder Creutzfeldt-Jacob-Disease-Virus teilweise 2 Monate lang erfolglos mit IFN- α oder IFN- β behandelt. Bei einigen Tieren verschlimmerten sich die Krankheiten sogar, offenbar als Folge des Stresses aufgrund wiederholter Manipulation am Tier (SALAZAR et al., 1981).

2.3 INTERFERONTHERAPIE UND -PROPHYLAXE BEI BAKTERIELLEN INFEKTIONEN

Mäuse wurden i.p. mit *Salmonella typhimurium*/LT-2 infiziert. Die 5-malige prophylaktische Applikation von 5000 I.E. IFN- γ war nur bei Behandlungsbeginn 4 Tage vor der Infektion wirksam, nicht aber bei einer Behandlung ab dem Tag der *Salmonella*-Inokulation. Auch bei "nude" Mäusen war die Behandlung erfolgreich. Ab dem 6. Tag p.i. konnten bei den normalen Mäusen deutlich weniger vermehrungsfähige Keime isoliert werden. Der Antikörpertiter der mit Interferon behandelten Tiere war gegenüber der Kontrollgruppe reduziert (IZADKHAH et al., 1980).

2.4 NEBENWIRKUNGEN DER INTERFERON-BEHANDLUNG

Interferone haben Nebenwirkungen auf einzelne Zellen, Gewebe und Organe, die von der Applikationsart, dem Behandlungsschema und der Dosis abhängig sind. Mit steigender Erfahrung im Einsatz von hochgereinigten natürlichen und von rekombinanten Interferonen stellte sich heraus, daß viele der unerwünschten Effekte nicht, wie ursprünglich angenommen, durch Verunreinigungen in den Präparationen entstanden, sondern durch Interferon selbst verursacht wurden (BILLIAU, 1986).

Die größte Erfahrung besitzt man bisher mit α -Interferon. Akute Nebenwirkungen können nach jeder Interferongabe auftreten, verschwinden aber bei längerdauernder Anwendung als Folge einer Tachyphylaxie.

- Hyperthermie: Das schon wenige Stunden nach der Applikation beginnende Fieber stellt die klassische Form der Nebenreaktion dar. Es trat bei Rhesusaffen teilweise nur mit natürlichem Interferon bei Dosen ab 5×10^5 I.E./kg auf, rekombinantes Interferon hatte selbst mit 10^7 I.E./kg keine negativen Auswirkungen. Im bakteriell erzeugten Interferon sind offensichtlich Interferon-Untereinheiten aus dem natürlichen Interferon nicht enthalten. Da aber bei anderen Tierarten und beim Menschen auch Nebenwirkungen mit rekombinantem Interferon auftraten, sind Rhesusaffen offensichtlich nicht sensitiv für diese Pyrogene (SCHELLENKENS et al., 1981a). Auch bei Kälbern wurde von einer Temperaturerhöhung berichtet (WERENNE et al., 1985), die bereits einen Tag nach dem Absetzen wieder zurückging (RONEY et al., 1985). Beim Menschen führte die Interferonbehandlung häufig zusätzlich zu Schüttelfrost (SMOLIN, 1983). Bei Kaninchen und beim Menschen (BILLIAU et al., 1979), nicht aber bei Affen, wurde auch mit β -Interferon eine Temperaturerhöhung festgestellt (DESMYTER et al., 1976).

- Granulozytopenie wurde beim Menschen gesehen (VON WUSSOW, 1986).
- Lymphozytopenie trat bei Rhesusaffen (SCHELLEKENS et al., 1981a), beim Menschen (SCOTT et al., 1982) und mit β -Interferon beim Kaninchen auf (BILLIAU et al., 1979).
- Antikörper gegen Interferon mit einem maximalen Titer von 1:64 bildete ein Kalb eine Woche nach beendeter 6-tägiger Behandlung (RONEY et al., 1985).
- Anorexie, Erschöpfung, Unwohlsein, Erbrechen, Myalgien, Kopfschmerz, Tachykardie, Influenza-ähnliche Symptome traten nur beim Menschen auf. Unmittelbar vor der Interferongabe verabreichtes Paracetamol oder Indomethacin reduzierte die Reaktionen, einschließlich des Fiebers (BILLIAU, 1986; SCOTT et al., 1982; SMEDLEY et al., 1983; SMOLIN, 1983b; VON WUSSOW, 1986). Über eine leichte Myalgie in den unteren Extremitäten wurde auch nach intranasal appliziertem Interferon berichtet (SAMO et al., 1983).
- Lokal: Ein sofortiges Brennen, anschließend ein schmerzloses Erythem und eine Induration an der Injektionsstelle als Zeichen einer lokalen Entzündungsreaktion konnten ebenfalls nur beim Menschen beobachtet werden (SCOTT et al., 1982; SMOLIN, 1983b; VON WUSSOW, 1986).
- Lokal bei topischer Behandlung am Auge: Bei Affen konnte eine reversible, superfizielle punktuelle Keratopathie, die sich in einer feinen Strippung äußerte, deutlich von den viral bedingten Epitheldefekten unterschieden werden (NEUMANN-HAEFELIN et al., 1977; NEUMANN-HAEFELIN et al., 1985; SUNDMACHER et al., 1975).
- Wachstumsverringering, diffuse Nieren- und Leberzellnekrosen und eine hohe Mortalität waren die Symptome nach Verabreichung von murinem Interferon an neonatale Mäuse. Wurde das Interferon nach einer Woche abgesetzt, erkrankten alle überlebenden Mäuse an einer Glomerulonephritis und starben ebenfalls (GRESER et al., 1981). Mit humanem Interferon traten

diese Effekte bei neugeborenen Affen und Kaninchen nicht auf (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1982).

Subakut-chronische Nebenwirkungen treten nicht bei der ersten Injektion auf, sondern stellen sich erst allmählich nach mehreren Wochen oder Monaten während einer Langzeittherapie ein. Sie wurden deshalb bisher mit einer Ausnahme (s.u.) nur beim Menschen beobachtet, weil beim Tier noch keine Indikation für eine chronische Interferon-Behandlung bestand.

- Granulozytopenie und Thrombozytopenie traten fast regelmäßig auf, waren aber nie ein Grund für den Abbruch der Therapie. Bereits 3-5 Tage nach Behandlungsende normalisierten sich die Werte wieder (BILLIAU, 1986; SCOTT et al., 1982; SMOLIN, 1983b; VON WUSSOW, 1986). Die Blutbildveränderungen wurden nicht durch Knochenmarkstoxizität verursacht, sondern vermutlich durch Verteilungsveränderungen im Blut (VON WUSSOW, 1986).
- Veränderung der Leberenzyme: AST und ALT stiegen reversibel auf Werte bis 100 I.E./ml, histopathologische Veränderungen wurden nicht beobachtet (VON WUSSOW, 1986)
- Verstärkter Haarausfall war bei einigen Patienten feststellbar (BILLIAU, 1981; VON WUSSOW, 1986).
- Anorexie mit Nausea und ein starker Gewichtsverlust bis zu 10% des Körpergewichtes fielen auf (SMEDLEY et al., 1983; VON WUSSOW, 1986).
- Lokal bei Instillation in die Nase: Durch eine starke Irritation der Nasenschleimhaut, die sich in Form von Nasenbluten (durch superfizielle Erosionen am Os turbinale) oder einer trockenen oder verstopften Nase äußerte, mußte häufig die Therapie vorzeitig abgebrochen werden, die ohnehin nur geringe klinische Wirksamkeit wurde dadurch vollends zunichte gemacht (DOUGLAS et al., 1985; SAMO et al., 1983).
- Neurologische Symptome: Konzentrationsschwäche, Abgeschlagenheit, später Lethargie und Somnolenz mit täglich bis zu 20 Stunden Schlaf waren die eigentlich

problematischen Nebenwirkungen. Bei weiterer Gabe von Interferon kam es schließlich zu Psychosen und Halluzinationen. Im EEG konnten eindeutige Rhythmusverlangsamungen nachgewiesen werden. Bei einigen Patienten traten periphere Paraesthesien auf. Alle diese Symptome waren jedoch reversibel (BILLIAU, 1986; SMEDLEY et al., 1983; VON WUSSOW, 1986).

- Potentielle onkogene Wirkung: NZB/W-Mäusen, die einen angeborenen Immundefekt besitzen und Träger von C-Partikeln sind, wurden 10 Wochen lang 5000 I.E. murines β -Interferon 5mal pro Woche i.p. verabreicht. Bei Behandlungsbeginn im Alter von 3,5 Monaten entwickelten sich bei 45% der weiblichen Mäuse nach 7,5-12 Wochen erste Aszites-Tumoren. Beginn die Interferonisierung erst im Alter von 6,5 Monaten, konnte (wie bei männlichen Tieren generell) eine Tumorentstehung nicht beobachtet werden. Ein langsamer Anstieg von Anti-DNS-Antikörpern war zu verzeichnen, ebenso eine beschleunigte Interferon-Clearance. Da eine Salzlösung bei Langzeitbehandlung ebenfalls zur Auslösung der Autoimmunkrankheit führte, könnten die Tumoren bei Interferon-Applikation möglicherweise auch spontan entstanden sein. Auch ein Stress-induzierter Mechanismus wurde diskutiert (BORECKY et al., 1981).

3. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

3.1 MATERIAL UND METHODEN

3.1.1 Versuchstiere

Die Untersuchungen wurden in den Jahren 1986 und 1987 an 178, maximal 21 Tage alten Kälbern der Rassen "Deutsches Fleckvieh", "Schwarzbunt" und "Rotbunt" (Durchschnittsalter 8 Tage), die in verschiedenen landwirtschaftlichen Betrieben in Bayern aufgestellt waren, durchgeführt. Die ausgewählten Betriebe hatten bei den neugeborenen Kälbern regelmäßig Probleme mit Durchfallerkrankungen.

3.1.2 Interferon

Das gentechnisch hergestellte Interferon stammte von der Fa. Hoechst AG, Frankfurt. Es handelte sich dabei um rekombinantes, humanes IFN- α , das als 35%iger Wirkstoff, gemischt mit anderen Bakterienproteinen, bei der Produktion anfällt. Die Proteinmischung war praktisch frei von Endotoxin, Murein und Desoxyribonukleinsäure.

3.1.3 Versuchsplan

An Durchfall erkrankte Kälber erhielten in der Frühphase der Erkrankung an 5 aufeinanderfolgenden Mahlzeiten, jeweils morgens und abends, die Versuchspräparate anstatt des Milchaustauschers.

Dabei handelte es sich um ein Präparat, das Elektrolyte und Interferon enthielt ("Verum") bzw. um ein Präparat, das nur Elektrolyte enthielt ("Placebo"). Die in Pulverform vorlie-

genden Versuchspräparate mußten vor der Applikation in 2 l Wasser von normaler Tränketemperatur aufgelöst werden.

Das Placebo setzte sich im einzelnen aus

3 g Kaliumchlorid,

7 g Natriumchlorid,

5 g Natriumhydrogencarbonat und

40 g Dextrose zusammen.

Das Verum-Präparat enthielt darüberhinaus noch

0,01 g Interferon (entspr. 2×10^7 I.E.).

Die Zuordnung zu "Verum" und "Placebo" erfolgte mit Hilfe eines Rechenprogramms der Abt. für Klin. Forschung der Hoechst AG zur Erzeugung von Zufallszahlen. Die entsprechende Chiffrierliste lag erst nach Abschluß des experimentellen Teils der Untersuchung vor.

In vielen Fällen erhielten die Kälber einen zusätzlichen Flüssigkeitersatz. Weitere Therapeutika wurden nicht eingesetzt.

3.1.4 Diagnostik und Auswertung

Vor Beginn der Behandlung wurde von jedem Kalb eine Kotprobe auf das Vorhandensein von Rotaviren, Coronaviren und E.coli-K99-Keimen untersucht. Im Jahr 1987 wurde zusätzlich ein genauer klinischer Status anhand eines Fragebogens erhoben. Das Ergebnis der klinischen Untersuchung wurde nach einem Punktesystem bewertet (s. Tabelle 1).

Wie Tabelle 2 zeigt, lag die durchschnittliche Körpertemperatur der Versuchstiere zwischen 38 und 39,5°C (im Mittel bei 39,2°C). Die Exsikkose war gering. In der Verum-Gruppe war der Kot im Durchschnitt eher dünnflüssig, in der Placebo-Gruppe dagegen mehr schleimig. Die Interferon-behandelten Kälber zeigten eine mäßige Tränkeaufnahme, bei den "Placebo-Kälbern" war sie normal.

Tabelle 1 : Bewertungsschema für die klinische
Untersuchung

Be- wer- tung	Klinischer Befund				Behand- lungs- erfolg
	Tempera- tur	Exsik- kose	Kot- befund	Tränke- aufnahme	
0	-	-	-	-	Exitus
1	<38,0°C	gering	pastös	normal	keine Besserung
2	<39,5°C	mittel	schleimig	mäßig	mittlere Besserung
3	<41,0°C	stark	dünn- flüssig	keine	starke Besserung
4	-	-	-	-	Genesung

Tabelle 2 : Klinische Situation in den beiden Kälbergruppen
zu Beginn des Doppelblindversuches von 1987

Versuchs- tier- gruppe	n	Klinischer Befund*			
		Temperatur	Exsikkose	Kotbefund	Tränke- aufnahme
Verum	45	2,24	1,36	2,57	1,58
Placebo	46	2,07	1,41	2,48	1,43

* Ausgewertet nach dem Punktesystem (vgl. Tabelle 1)

Tabelle 3 : Ergebnis der mikrobiologischen Untersuchungen
bei den Kotproben der Versuchskälber
(Doppelblindversuch 1987)

Versuchstier- gruppe	n	Vorkommen verschiedener Erreger (in %)				
		Rota- viren	Corona- viren	E.coli K99	Misch- infekte	negativ *
Verum	44	34	9	-	25	32
Placebo	46	33	7	2	29	29

* Negativer Kotbefund: keiner der untersuchten Erreger in der Kotprobe nachweisbar

Tabelle 3 gibt das Ergebnis der bakteriologischen und virologischen Kotuntersuchung aus dem Jahr 1987 wieder.

Am häufigsten wurden Rotaviren nachgewiesen. Die Nachweisquoten (34 und 33%) lagen in beiden Gruppen annähernd gleich hoch. Coronaviren ließen sich bei 9% (Verum) bzw. 7% der Tiere (Placebo) nachweisen. Enterotoxische E.coli-K99-Keime waren nur in der Placebo-Gruppe und zwar bei 2% der Kälber im Kot vorhanden. Relativ häufig traten Mischinfektionen auf. Bei 25% der Kälber, die mit Interferon behandelt wurden, und bei 29% der Placebo-behandelten Kälber fand sich mehr als ein Erreger in der Kotprobe.

Die Wirksamkeit der Interferon-Therapie wurde nach klinischen Kriterien bestimmt. In der 1987 durchgeführten Untersuchung erfolgte die Bewertung der Ergebnisse anhand eines Punktesystems (s. Tabelle 1).

Kälber, bei denen 48 Stunden nach der ersten Verum- oder Placebo-Gabe noch keine Besserung eingetreten war, wurden mit konventionellen Maßnahmen weiterbehandelt und von der

Auswertung der Ergebnisse ausgeschlossen, da eine antibiotische Versorgung während des 5-tägigen Behandlungszeitraumes nicht erlaubt war.

Die Signifikanz der errechneten Werte für "Verum" und "Placebo" wurde in den Tabellen 4, 8 und 9 mit Hilfe des Chi-Quadrat-Testes (Vierfeldertest) ermittelt. Wegen zu geringer Tierzahlen konnte bei allen anderen Tabellen keine statistische Berechnung durchgeführt werden.

Chi-Quadrat-Test (Vierfeldertest):

$$\text{Chi} = n(ad-bc)^2 / (a+b)(c+d)(a+c)(b+d)$$

Ein signifikanter Unterschied (für $p < 0,1$) besteht, wenn $\text{Chi} > 3,8$.

3.2 ERGEBNISSE

3.2.1 Untersuchungen im Jahr 1986

1986 wurden 78 Packungen des Versuchspräparates ausgegeben. Davon enthielten 39 Packungen nur die Elektrolytmischung (Placebo) und 39 Packungen zusätzlich Interferon (Verum). In beiden Gruppen mußten aber Kälber unberücksichtigt bleiben, bei denen keine Daten übermittelt wurden bzw. bei denen das Ergebnis nicht ausgewertet werden konnte, z.B. aufgrund einer zusätzlichen antibiotischen Behandlung. Insgesamt blieben 51 auswertbare Fälle, davon waren 28 Interferon- und 23 Placebo-Anwendungen.

Die Ergebnisse der 1986 durchgeführten Untersuchung sind in Tabelle 4 zusammengefaßt. Nach der Interferon-Verabreichung lag die Heilungsrate bei 89,3% und nach Gabe des Placebo-Präparates bei 69,6%.

Tabelle 4 : Ergebnis der klinischen Prüfung mit einem Interferon (Verum)- und einem Placebopräparat bei Kälbern mit Durchfall (Doppelblindversuch 1986)

Versuchstiergruppe	n	Klinischer Befund nach der Behandlung		Signifikanz
		Zahl der geheilten Kälber	Zahl der nicht geheilten Kälber	
Verum	28	25 (89,3%)	3	n.s.*
Placebo	23	16 (69,6%)	7	

* n.s.: nicht signifikant

Tabelle 5 : Ergebnis der klinischen Prüfung mit einem Interferon (Verum)- und einem Placebopräparat bei Kälbern mit Rotavirus-Infektion (Doppelblindversuch 1986)

Versuchstiergruppe	n	Klinischer Befund nach der Behandlung	
		Zahl der geheilten Kälber	Zahl der nicht geheilten Kälber
Verum	6	5	1
Placebo	6	1	5

Bei der Auswertung von Rotavirus-positiven Tieren zeigte sich ein deutlicher Unterschied zwischen der Verum- und der Placebo-Gruppe. 5 Kälber (Verum) bzw. nur ein Kalb (Placebo) von jeweils 6 Kälbern konnten geheilt werden. (s. Tabelle 5).

3.2.2 Untersuchungen im Jahr 1987

Insgesamt wurden die Versuchspräparate bei 100 Kälbern klinisch geprüft. Nach Ausschluß von 10 Fällen, in denen die Kälber zusätzlich antibiotisch behandelt wurden, blieben zur Auswertung 44 Verum- und 46 Placebo-Anwendungen.

Das Gesamtergebnis, ausgewertet nach dem Punktesystem (vgl. Tabelle 1), wies mit 3,47 Punkten für das Verum-Präparat und 3,41 Punkten für das Placebo-Präparat keinen großen

Tabelle 6 : Ergebnis der klinischen Prüfung mit einem Interferon (Verum)- und einem Placebopräparat bei Kälbern mit Durchfall (Doppelblindversuch 1987)

Versuchstiergruppe	n	Klinischer Befund nach der Behandlung und Zahl der Tiere*					Gesamt
		4	3	2	1	0	
Verum	45	32 (71%)	6	3	4	-	3,47
Placebo	46	31 (67%)	9	2	2	2	3,41

* Ausgewertet nach dem Punktesystem (vgl. Tabelle 1)

Tabelle 7 : Ergebnis der klinischen Prüfung mit einem Interferon (Verum)- und einem Placebopräparat bei Kälbern mit Durchfall, aufgeschlüsselt nach dem mikrobiologischen Kotbefund (Doppelblindversuch 1987)

Kotbefund	Versuchstiergruppe	n	Klinischer Befund nach der Behandlung und Zahl der Tiere*				
			4	3	2	1	0
Rotavirus	Verum	15	10	3	2	-	-
	Placebo	21	13	5	2	-	1
Coronaviruses	Verum	4	4	-	-	-	-
	Placebo	4	2	-	1	1	-
Mischinfektion	Verum	11	7	-	-	4	-
	Placebo	8	5	1	-	1	1
Positiv**	Verum	30	21	3	2	4	-
	Placebo	35	22	6	3	2	2
Negativ***	Verum	14	10	2	2	-	-
	Placebo	11	9	1	1	-	-

* Ausgewertet nach dem Punktesystem (vgl. Tabelle 1)

** Positiver Kotbefund: mindestens 1 Erreger in der Kotprobe nachweisbar

*** Negativer Kotbefund: keiner der untersuchten Erreger in der Kotprobe nachweisbar

Unterschied auf (s. Tabelle 6). 71% der mit dem Verum-Präparat bzw. 67% der mit dem Placebo-Präparat behandelten Kälber konnten geheilt werden. In der Placebo-Gruppe starben, im Gegensatz zur Verum-Gruppe, 2 Tiere.

Die Aufschlüsselung der Ergebnisse nach den Befunden der Kotuntersuchung lieferte ebenfalls keine entscheidenden

Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Eine Übersicht gibt Tabelle 7.

Vorteile für das Verum-Präparat ergaben sich bei den Coronavirus-positiven Kälbern, wobei die relativ geringen Tierzahlen keine eindeutigen Aussagen zulassen. Mit dem Interferon-Präparat konnten alle Kälber (n=4) und mit dem Placebo nur 2 von 4 Kälbern geheilt werden. Bei den Rotavirus-positiven Tieren waren 10 von 15 Kälbern (Verum) bzw. 13 von 21 Kälbern (Placebo) geheilt. Ließen sich mehrere Erreger im Kot feststellen, führte die Anwendung des Verum-Präparates bei 7 Tieren (n=11) und des Placebos bei 5 Tieren (n=8) zur Heilung. Insgesamt konnten bei Kälbern mit Rota-, Coronaviren oder E.coli-K99-Keimen im Kot mit dem Interferon-Präparat 21 Tiere (n=30) und mit dem Placebo-Präparat 22 Tiere (n=35) geheilt werden. Die Behandlung in der Gruppe der Kälber mit negativem Kotbefund hatte ein umgekehrtes Ergebnis. 10 von 14 Kälbern (Verum) bzw. 9 von 11 Kälbern (Placebo) waren geheilt.

Die Tabelle 8 zeigt das Ergebnis der Untersuchung aus dem Jahr 1987 als einfache Auswertung in "geheilt" und "nicht geheilt" ohne weitere Aufgliederung der klinischen Daten (vgl. Tabelle 6). Der festgestellte Unterschied zwischen beiden Versuchsgruppen war nicht signifikant. Die Verum-Gruppe wies eine Heilungsrate von 81,8%, die Placebo-Gruppe eine Heilungsrate von 82,6% auf.

2.2.3 Gesamtüberblick

Die Versuchspräparate ("Verum" und "Placebo") kamen bei 178 Kälbern zum Einsatz. Ausgewertet werden konnten davon 141 Fälle. Im Jahr 1986 wurden 28 Tiere mit dem Interferon-Präparat und 23 Tiere mit dem Placebo-Präparat behandelt. 1987 erhielten 44 durchfallkranke Kälber das Interferon und 46 Kälber das Placebo.

Tabelle 8 : Ergebnis der klinischen Prüfung mit einem Interferon (Verum)- und einem Placebopräparat bei Kälbern mit Durchfall (Doppelblindversuch 1987)

Versuchstiergruppe	n	Klinischer Befund nach der Behandlung		Signifikanz
		Zahl der geheilten Kälber*	Zahl der nicht geheilten Kälber**	
Verum	44	36 (81,8%)	8	n.s.***
Placebo	46	38 (82,6%)	8	

* Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Spalten 4 (Genesung) und 3 (starke Besserung) (vgl. Tabelle 1)

** Zusammenfassung der Ergebnisse aus den Spalten 2 (mittlere Besserung), 1 (keine Besserung) und 0 (Exitus) (vgl. Tabelle 1)

*** n.s.: nicht signifikant

Das Gesamtergebnis der klinischen Untersuchung von 1986 und 1987 ist in Tabelle 9 zusammengefaßt.

Aus den Daten wird ein leichter Vorteil des Interferon-Präparates ersichtlich, der sich statistisch jedoch nicht absichern ließ. 84,7% der Kälber mit Durchfall konnten mit dem Verum-Präparat geheilt werden. Die Placebo-Behandlung hatte bei 78,3% der durchfallkranken Kälber Erfolg.

3.2.4 Konventionelle Durchfalltherapie

Bei weiteren 24 Kälbern mit Durchfall wurde das Ergebnis einer konventionellen Behandlung bewertet. Die Erfassung

Tabelle 9 : Gesamtergebnis der klinischen Prüfung mit einem Interferon (Verum)- und einem Placebopräparat bei Kälbern mit Durchfall (Doppelblindversuche 1986 und 1987)

Versuchstiergruppe	n	Klinischer Befund nach der Behandlung		Signifikanz
		Zahl der geheilten Kälber	Zahl der nicht geheilten Kälber	
Verum	72	61 (84,7%)	11	n.s.*
Placebo	69	54 (78,3%)	15	

* n.s.: nicht signifikant

Tabelle 10 : Ergebnis der konventionellen Therapie bei Kälbern mit Durchfall

Zahl der Kälber mit Durchfall	Klinischer Befund nach der Behandlung*	
	Zahl der geheilten Kälber	Zahl der nicht geheilten Kälber
24	22 (91,7%)	2

* Behandlung mit Antibiotika/Sulfonamiden (parenteral, oral oder kombiniert) und Elektrolytlösungen (parenteral, oral oder kombiniert)

erfolgte nur hinsichtlich des Erfolges und der Art der Therapie. Eine Kotuntersuchung wurde nicht vorgenommen. Im Unterschied zu der Untersuchung mit dem Interferon- und dem Placebo-Präparat handelte es sich hier nur um Problemfälle, bei denen eine Vorbehandlung (mit oral zu verabreichenden Antibiotika und Elektrolyttränken) durch den Tierhalter keinen Erfolg zeigte.

Bei allen Tieren erfolgte eine antibiotische Therapie, wobei 16 Kälber (einmalig) parenteral und ein Kalb (mehrmals) oral behandelt wurden. 7 Kälber erhielten eine einmalige parenterale Antibiotika-Gabe, wurden aber oral antibiotisch weiterbehandelt. Elektrolyt- und Glucoselösungen kamen bei insgesamt 22 Tieren zum Einsatz. Bei 4 Tieren wurde der Flüssigkeitsersatz ausschließlich parenteral und bei 16 Tieren ausschließlich oral verabreicht. Eine kombinierte orale/parenterale Gabe von Elektrolytlösungen erhielten 2 Kälber. Zusätzlich mit anderen Medikamenten, z.B. Lab-tabletten oder Kohlepulver, wurden 2 Kälber versorgt.

Wie aus der Tabelle 10 ersichtlich ist, konnten von den 24 konventionell behandelten Kälbern insgesamt 22 (91,7%) geheilt werden. Nur bei 2 Tieren führte die Therapie nicht zum Erfolg.

4. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

In der vorliegenden Doppelblindstudie konnte bei der Behandlung der Kälberdiarrhöen keine therapeutische Wirkung des Interferons festgestellt werden. Wie die Ergebnisse mit dem Placebo-Präparat bewiesen haben, ging die nachgewiesene Wirksamkeit des Interferon-Präparates auf die im Präparat zusätzlich enthaltenen Elektrolyte zurück. Die relativ hohe Erfolgsquote mit dem reinen Elektrolyt-Präparat war überraschend und für die Bewertung der Interferonwirkung eher ungünstig, denn es ist anzunehmen, daß ein Teil der Durchfallerkrankungen im Rahmen unserer Versuche nicht unbedingt infektiösen Ursprungs war (BALJER et al., 1987). Deshalb wurden möglicherweise therapeutische Wirkungen des Interferons durch die gute Wirksamkeit der Elektrolyte verschleiert bzw. überlagert. Man darf deshalb aus den vorliegenden Untersuchungen nicht voreilig schließen, daß Interferon bei der Behandlung von Darminfektionen grundsätzlich unwirksam ist.

Die wenigen Ergebnisse aus Untersuchungen zur Interferonwirkung bei experimentellen Darminfektionen der Kälber waren aber nicht zufriedenstellend. HOFMANN (1986) konnte nach einer Mischinfektion mit Rotaviren und E.coli-K99-Keimen durch eine alleinige orale Therapie mit 2×10^7 I.E. IFN- (2-mal täglich über 3-5 Tage) nur 6 von 12 Kälbern heilen. Von den 6 anderen, nicht geheilten Kälbern, verendeten 2 infolge einer Diarrhö und 4 infolge anderer Krankheiten, z.B. Enzootischer Bronchopneumonie. Auch bei der prophylaktischen Behandlung blieb ein positives Ergebnis für das Interferon aus. Von 3 experimentell mit Rotavirus infizierten Kälbern, die vorher mit 10^6 I.E./kg IFN- 2 behandelt wurden, blieben 2 kolostrumfrei aufgezogene Kälber gesund, während ein mit Kolostrum aufgezogenes Kalb am 4. Tag p.i. erkrankte. Die Virusvermehrung war aber bei keinem Kalb ge-

hemmt. Außerdem zeigten alle 3 Kälber eine deutliche Antikörperreaktion (SCHWERS et al., 1985).

In Feldversuchen kamen HOFMANN (1986) und HOFMANN et al. (1985) dagegen zu einem für die Interferon-Behandlung positiven Ergebnis. Mit einer mehrmaligen therapeutischen, oralen Applikation von rekombinantem IFN- α (5×10^6 bis 2×10^7 I.E.) konnten, bei Vorliegen einer Mischinfektion oder einer Rotavirus-Infektion, annähernd 90% der Kälber und bei einer Coronavirus-Infektion fast 75% der Kälber geheilt werden. Entsprechende Placebo-Behandlungen wurden aber nicht durchgeführt. Man kann deshalb davon ausgehen, daß die gute Wirksamkeit der Interferontherapie, wie auch in unseren Untersuchungen, auf die Elektrolytkomponente des Präparates zurückgeführt werden kann. Reines Interferon war deutlich weniger wirksam als das kombinierte Interferon-Elektrolyt-Präparat.

Aus Untersuchungen beim Schwein weiß man, daß bovines IFN- α zwar nicht durch den Magen-, aber durch den Darmsaft der Ferkel relativ schnell inaktiviert wird (MAC LACHLAN und ANDERSON, 1986). Die Halbwertszeit des Interferons im Darmbereich war zu kurz, um die Virusvermehrung zu unterdrücken. Selbst eine mehrmalige, orale Applikation an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen reichte nicht für einen klinisch nachweisbaren Schutz aus. Diese Ergebnisse beim Ferkel können wegen der tierartlichen Unterschiede aber nur als Anhaltspunkt dienen. Entsprechende Untersuchungen beim Kalb fehlen bisher. Zukünftige Untersuchungen beim Kalb sollten auch die Frage nach dem Einfluß des Interferontypes berücksichtigen, denn Erfahrungen mit der parenteralen Therapie und Prophylaxe zeigen, daß deutliche Wirksamkeitsunterschiede zwischen IFN- α , IFN- β und IFN- γ , sowie zwischen natürlichem und rekombinantem Interferon auftreten können (s. Literaturübersicht).

Die gute Wirksamkeit des reines Elektrolyt-Präparates ist zunächst überraschend, da sich die Therapie nur auf eine 2 1/2-tägige orale Behandlung beschränkte. Dieses Ergebnis ist wahrscheinlich auf den sofortigen Einsatz des Präparates zu Beginn des Durchfalles zurückzuführen. Diese Vermutung wird durch den klinischen Befund bestätigt, denn in der Regel wurde bei den Kälbern zu Beginn der Behandlung nur eine geringfügige oder keine Exsikkose diagnostiziert. Gerade die gute Wirksamkeit der Elektrolyttränke im Anfangsstadium der Erkrankung spricht aber gegen die Notwendigkeit eines Interferonpräparates. Aus pathogenetischen Untersuchungen ist bekannt, daß die Erregervermehrung in der Frühphase der Durchfallerkrankung am größten ist (HESS et al., 1984). Nur in dieser Phase, in der noch die Möglichkeit besteht, die Keimvermehrung zu unterdrücken, besteht deshalb eine Indikation für eine Behandlung mit Interferon. Auch Ergebnisse aus anderen Modellen haben gezeigt, daß die Wirksamkeit des Interferons bei Verabreichung im postinfektiösen Zeitraum sehr schnell nachläßt (s. Literaturübersicht). Die Effizienz der Elektrolyttränke in der Frühphase, sowie der zu erwartende Wirksamkeitsverlust des Interferons in der Spätphase der Durchfallerkrankungen veranlassen uns, die Notwendigkeit, Interferonpräparate bei der Behandlung von Durchfallerkrankungen einzusetzen, für sehr gering zu halten. Solange die Wirkung des Interferons nur in Verbindung mit einer Elektrolyttränke gesehen wird, gibt es keinen Grund für einen klinischen Einsatz von Interferon.

Die Anwendung eines reinen Interferonpräparates wäre nur sinnvoll, wenn die Behandlung einer Durchfallerkrankung bei fortlaufender Milchtränke erfolgen könnte. Eine derartige Behandlung hätte nicht den Nachteil, daß es, wie bei einem Austausch der Milch durch eine Elektrolytlösung, zu einem vorübergehenden Stillstand in der Entwicklung der Kälber kommt. Bisher wurden aber mit einer Interferonapplikation über die Milchtränke nur negative Erfahrungen berichtet (HOFMANN, 1986; HOFMANN et al., 1985).

Eine zum Vergleich durchgeführte konventionelle Durchfalltherapie hatte, wenn auch bei einem deutlich höheren zeitlichen und finanziellen Aufwand, die gleichen Heilungsraten wie die Therapie mit einer Elektrolyetränke allein oder in Kombination mit Interferon zur Folge. Auch bei der konventionellen Therapie stand die Flüssigkeitszufuhr im Mittelpunkt. Da die Behandlung bei den Kälbern dieser Versuchsgruppe wesentlich später einsetzte, mußte die Elektrolytlösung teilweise parenteral verabreicht werden. Die Wirkung der verabreichten Antibiotika muß in Frage gestellt werden, wenn man die Ergebnisse mit der reinen Elektrolytgabe zum Vergleich heranzieht. Nach RADEMACHER und DIRKSEN (1986) sind Antibiotika bei den Durchfallerkrankungen nur bei Kälbern mit erhöhter Körpertemperatur ($>39,5^{\circ}\text{C}$) und gestörtem Allgemeinbefinden indiziert. In der Mehrzahl der Fälle genügt ein Ausgleich des Flüssigkeitsverlustes. Dieser Therapievorschlag wird durch die vorliegenden Untersuchungen bestätigt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei durchfallkranken Kälbern wurde in einer Doppelblindstudie die Wirksamkeit eines Interferonpräparates untersucht. Dabei handelte es sich um rekombinantes, humanes IFN- α , das in einer Dosis von 2×10^7 I.E. zusammen mit einer Elektrolytlösung an fünf aufeinanderfolgenden Mahlzeiten oral an Kälber verabreicht wurde. Die reine Elektrolyttränke diente als Placebo. Die Bewertung erfolgte durch den Vergleich klinischer Daten bei Kälbern, die mit dem Interferon- oder dem Placebo-Präparat behandelt wurden.

Die Heilungsrate betrug 84,7% bei den Interferon-behandelten Tieren und 78,3% in der Placebo-Gruppe. Dieser Unterschied zugunsten der Interferon-Behandlung ließ sich statistisch nicht absichern. Das Ergebnis war unabhängig von dem mikrobiologischen Befund der Kotproben.

Eine konventionelle Therapie mit Antibiotika und Flüssigkeitsersatz hatte bei 92% der Kälber Erfolg. Der zusätzliche Einsatz von Antibiotika verbesserte das Behandlungsergebnis nur unwesentlich.

S U M M A R Y

DOUBLE-BLIND STUDY TO DETERMINE THE EFFICIENCY OF AN INTERFERON PREPARATION IN THE TREATMENT OF DIARRHETIC CALVES

In a double-blind study the efficiency of an interferon preparation on diarrhetic calves was examined. Recombinant, human IFN- α in doses of 2×10^7 u was administered to the calves for five consecutive meals together with an electrolyte solution. The pure electrolyte drink served as a placebo. The evaluation was carried out by comparing clinical data from calves treated either with the interferon or with the placebo preparation.

The recovery rate in the interferon-treated group was 84,7% and 78,3% in the placebo group. The higher rate for the interferon treatment was statistically not significant. This result was independent of the findings in the faecal samples.

A conventional therapy employing antibiotics and fluid replenishment was successful in 92% of the calves. The additional administration of antibiotics showed only marginal improvement in the treatment results.

6. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- ARVIN, A.M., D.P.MARTIN, E.A.GARD, T.C.MERIGAN :
Interferon Prophylaxis Against Simian Varicella in
Erythrocebus patas Monkeys.
J. Infect. Dis. 147, 149 (1983)
- BABIUK, L.A., H.BIELEFELDT OHMANN, G.GIFFORD,
C.CZARNIECKI, V.T.SCIALLI, E.B.HAMILTON :
Effect of Bovine α_1 Interferon on Bovine Herpesvirus
Type 1-induced Respiratory Disease.
J. Gen. Virol. 66, 2383 (1985)
- BAER, G.M., J.H.SHADDOCK, S.A.MOORE, P.A.YAGER, S.S.BARON,
H.B.LEVY :
Successful Prophylaxis Against Rabies in Mice and
Rhesus Monkeys: The Interferon System and Vaccine.
J. Infect. Dis. 136, 286 (1977)
- BALJER, G., W.EICHHORN, E.GÖBEL, M.WOLF, P.A.BACHMANN :
Vorkommen und Verbreitung wichtiger Durchfallerreger
bei neugeborenen Kälbern in Süddeutschland im
Zeitraum 1984 bis 1986.
Tierärztl. Umschau 42, 56 (1987)
- BERBEROVIC, M., V.CALIC, B.TOSIC, T.SREMPF :
Interferon as a Current Therapeutical Preparation in
Treatment of Papillomatosis of the Udder and Herpes
Infections in Cows.
Vet. glasnik 39, 497 (1985)
- BILLIAU, A. :
Pharmacokinetic and Pharmacological Aspects of
Interferon Therapy in Man.
Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung. 28, 257 (1981)

BILLIAU, A. :

The Interferon System as a Basis for Antiviral
Therapy or Prophylaxis.

Verh. K. Acad. Geneesk. Belg. 48, 187 (1986)

BILLIAU, A., P.DE SOMER, V.G.EDY, E.DE CLERCQ, H.HEREMANS :

Human Fibroblast Interferon for Clinical Trials:
Pharmacokinetics and Tolerability in Experimental
Animals and Humans.

Antimicrob. Agents Chemother. 16, 56 (1979)

BLACH-OLSZEWSKA, Z., R.MAZUR, Z.SKURSKA :

The Influence of Route of Administration of
Interferon on its Therapeutic Effect.

Arch. Immunol. Ther. Exp. 20, 491 (1972)

BOLHUIS, R.L.H., H.SCHELLEKENS, A.DE REUS, W.WEIMAR,
K.CANTELL :

Host Mediated Antiviral Effect by Interferon in Vivo.

In: E.DE MAEYER, G.GALASSO, H.SCHELLEKENS (Hrsg.):

"The Biology of the Interferon System".

Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam,
125 (1981)

BORECKY, L., V.LACKOVIC, F.CIAMPOR, J.ROVENSKY, V.UJHAZY,
J.MATOSKA, J.SVEC, A.M.POVERENNYI :

Accelerated Appearance of an Ascitic Tumour after
Long-Term Application of Interferon to NZB/W Mice.

Acta Virol. 25, 283 (1981)

CANTELL, K., V.TOMMILLA :

Effect of Interferon on Experimental Vaccinia and
Herpes-Simplex Virus Infections in Rabbits' Eyes.

Lancet II, 682 (1960)

CERRUTI, R.L., E.V.CONNELL, P.W.TROWN, J.S.SIM :

Synergistic Interaction between Interferon- α and
Acyclovir in the Treatment of Herpes simplex Virus
Type 1 Infection in Mice.
Antiviral Res. (Suppl.1), 217 (1985)

COMMISSION ON NOMENCLATURE :

Interferon Nomenclature.
Nature 286, 110 (1980)

CONNELL, E.V., R.L.CERRUTI, P.W.TROWN :

Synergistic Activity of Combinations of Recombinant
Human Alpha Interferon and Acyclovir, Administered
Concomitantly and in Sequence, Against a Lethal
Herpes simplex Virus Type 1 Infection in Mice.
Antimicrob. Agents Chemother. 28, 1 (1985)

CRUZ, J.R., G.J.DAMMIN, J.L.WANER :

Protective Effect of Low-Dose Interferon Against
Neonatal Murine Cytomegalovirus Infection.
Infect. Immun. 32, 332 (1981)

CZARNIECKI, C.W., K.P.ANDERSON, E.B.FENNIE, H.BIELEFELDT-
OHMANN, L.A.BABIUK :

Bovine Interferon-Alpha₁ is an Effective Inhibitor
of Bovine Herpes Virus-1 Induced Respiratory Disease.
Antiviral Res. (Suppl.1), 209 (1985)

DE CLERCQ, E., P.DE SOMER :

Effect of Interferon, Polyacrylic Acid, and
Polymethacrylic Acid on Tail Lesions in Mice Infected
with Vaccinia Virus.
Appl. Microbiol. 16, 1314 (1968a)

DE CLERCQ, E., P.DE SOMER :

Protective Effect of Interferon and Polyacrylic Acid
in Newborn Mice Infected with a Lethal Dose of
Vesicular Stomatitis Virus.
Life Sci. (Part 1) 7, 925 (1968b)

DE CLERCQ, E., P.DE SOMER :

Comparative Study of the Efficacy of Different Forms
of Interferon Therapy in the Treatment of Mice
Challenged Intranasally with Vesicular Stomatitis
Virus.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 138, 301 (1971)

DE CLERCQ, E., M.LUCZAK :

Intranasal Challenge of Mice with Herpes simplex
Virus: An Experimental Model for Evaluation of the
Efficacy of Antiviral Drugs.
J. Infect. Dis. 133 (Suppl.), A 226 (1976)

DENYS, P., JUN. :

Protective Effect of Interferon in Rats Infected with
Sindbis Virus.
Lancet II, 174 (1963)

DESMYTER, J., J.DE GROOTE, V.J.DESMET, A.BILLIAU, M.B.RAY,
A.F.BRADBURNE, V.G.EDY, P.DE SOMER, J.MORTELMANS :
Administration of Human Fibroblast Interferon in
Chronic Hepatitis-B Infection.
Lancet II 2, 645 (1976)

DOUGLAS, R.M., J.K.ALBRECHT, H.B.MILES, B.W.MOORE, R.READ,
D.A.WORSWICK, A.J.WOODWARD :
Intranasal Interferon- α_2 Prophylaxis of Natural
Respiratory Virus Infection.
J. Infect. Dis. 151, 731 (1985)

FINTER, N.B. :

Protection of Mice by Interferon Against Systemic
Virus Infections.

Br. Med. J. (Clin. Res.) 2, 981 (1964)

FINTER, N.B. :

Interferon as an Antiviral Agent in Vivo:
Quantitative and Temporal Aspects of the Protection
of Mice Against Semliki Forest Virus.

Br. J. Exp. Pathol. 47, 361 (1966)

FINTER, N.B. :

Of Mice and Men: Studies with Interferon.

In: G.E.W.WOLSTENHOLME U. M.O'CONNOR (Hrsg.):

"Interferon". Ciba Foundation Symposium, Churchill,
London, 204 (1968)

FISH, E.N., K.BANERJEE, N.STEBBING :

Antiviral Activities of Cloned Human Leucocyte
Interferons Against Herpes simplex Virus Type 2
Infections in Mice.

J. Gen. Virol. 64, 2317 (1983)

FISH, E.N., K.BANERJEE, N.STEBBING :

Efficacy of Consensus Interferon Alpha Against HSV-2
Infections.

Antiviral Res. (Suppl.1), 191 (1985)

FRASER-SMITH, E.B., D.A.EPPSTEIN, Y.V.MARSH, T.R.MATTHEWS :

Enhanced Efficacy of the Acyclic Nucleoside 9-(1,3-
Dihydroxy-2-Propoxymethyl)Guanine in Combination with
Alpha-Interferon Against Herpes simplex Virus Type 2
in Mice.

Antimicrob. Agents Chemother. 26, 937 (1984a)

FRASER-SMITH, E.B., D.A.EPPSTEIN, Y.V.MARSH, T.R.MATTHEWS :
Enhanced Efficacy of the Acyclic Nucleoside 9-(1,3-Dihydroxy-2-Propoxymethyl)Guanine in Combination with Beta-Interferon Against Herpes simplex Virus Type 2 in Mice.

Antimicrob. Agents Chemother. 25, 563 (1984b)

FRASER-SMITH, E.B., D.A.EPPSTEIN, Y.V.MARSH, T.R.MATTHEWS :
Enhanced Efficacy of the Acyclic Nucleoside 9-(1,3-Dihydroxy-2-Propoxymethyl)Guanine in Combination with Gamma-Interferon Against Herpes simplex Virus Type 2 in Mice.

Antiviral Res. 5, 137 (1985)

GAJDOSOVA, E., V.MAYER, J.DOSKOCIL :

Viral Infection and Resistance in Immunosuppressed Host.

IV. Abolition of Potentiated Togavirus A Infection by a Resistance Inducer of the Double-Stranded RNA Type. Failure of an Exogenous Interferon Preparation.

Acta Virol. 17, 327 (1973)

GILLESPIE, J., F.SCOTT, C.GEISINGER, E.SCHIFF :

The Prophylactic Effects of E.coli-Derived Bovine Interferon Alpha₁ on Bovine Virus Diarrhoea Virus Infection in Calves after Intramuscular Administration.

Zbl. Vet. Med. B 33, 771 (1986)

GIRON, D.J., S.J.COHEN, S.P.LYONS, CH.H.WHARTON, D.R.CERUTIS :

Inhibition of Virus-Induced Diabetes Mellitus by Interferon Is Influenced by the Host Strain.

Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 173, 328 (1983)

GOOSSENS, A., A.SCHWERS, C.VANDEN BROECKE, M.MAENHOUDT,
L.BUGYAKI, P.-P.PASTORET, J.WERENNE :

Antiviral Efficiency of Interferon in the Bovine
Species: Preliminary Data on the Activity in Calves
of Bacterially Produced Human Interferon (Hu-IFN α_2).
Arch. Int. Physiol. Biochim. 90, B 193 (1982)

GRABNER, G., G.SMOLIN, M.OKUMOTO, N.STEBBING :

Antiviral Effects of Highly Purified Bacteria-Derived
Human Leucocyte Interferons (Subtypes A and D) and a
Human Fibroblast Interferon Against Herpes Virus
Infection of the Rabbit Eye.
Curr. Eye Res. 2, 785 (1982/1983)

GRESSER, I., I.H.PATTISON :

An Attempt to Modify Scrapie in Mice by the
Administration of Interferon.
J. Gen. Virol. 3, 295 (1968)

GRESSER, I., C.BOURALY, M.T.THOMAS, E.FALCOFF :

Effect of Repeated Inoculation of Interferon
Preparations on Infection of Mice with
Encephalomyocarditis Virus.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 127, 491 (1968)

GRESSER, I., D.FONTAINE-BROUTY-BOYE, C.BOURALY,
M.T.THOMAS :

A Comparison of the Efficacy of Endogenous,
Exogenous, and Combined Endogenous-Exogenous
Interferon in the Treatment of Mice Infected with
Encephalomyocarditis Virus.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 130, 236 (1969)

GRESSER, I., M.G.TOVEY, C.BOURALY-MAURY :

Efficacy of Exogenous Interferon Treatment Initiated
after Onset of Multiplikation of Vesicular Stomatitis
Virus in the Brains of Mice.
J. Gen. Virol. 27, 395 (1975)

- GRESSER, I., M.AGUET, L.MOREL-MAROGER, D.WOODROW,
F.PURVIEN-DUTILLEUL, J.C.GUILLON, C.MAURY :
Electrophoretically Pure Mouse Interferon Inhibits
Growth, Induces Liver and Kidney Lesions, and Kills
Suckling Mice.
Am. J. Pathol. 102, 396 (1981)
- GRESSER, I., C.MAURY, L.CHANDLER :
Failure to Modify Scrapie in Mice by Administration
of Interferon or Anti-Interferon Globulin.
J. Gen. Virol. 64, 1387 (1983)
- HEREMANS, H., A.BILLIAU, P.DE SOMER :
Interferon in Experimental Viral Infections in Mice:
Tissue Interferon Levels Resulting from the Virus
Infection and from Exogenous Interferon Therapy.
Infect. Immun. 30, 513 (1980)
- HESS, R.G., P.A.BACHMANN, G.BALJER, A.MAYR, A.POSPISCHIL,
G.SCHMID :
Synergism in Experimental Mixed Infections of Newborn
Colostrum-Deprived Calves with Bovine Rotavirus and
Enterotoxigenic Escherichia coli (ETEC).
Zbl. Vet. Med. B 31, 585 (1984)
- HILFENHAUS, J., H.E.KARGES, E.WEINMANN, R.BARTH :
Effect of Administered Human Interferon on
Experimental Rabies in Monkeys.
Infect. Immun. 11, 1156 (1975)
- HILFENHAUS, J., E.WEINMANN, M.MAJER, R.BARTH, O.JAEGER :
Administration of Human Interferon to Rabies Virus-
Infected Monkeys after Exposure.
J. Infect. Dis. 135, 846 (1977)

HITCHCOCK, G., A.ISAACS :

Protection of Mice Against the Lethal Action of an
Encephalitis Virus.

Br. Med. Jour. 2, 1268 (1960)

HO, M., C.NASH, C.W.MORGAN, J.A.ARMSTRONG, R.G.CARROLL,
B.POSTIC :

Interferon Administered in the Cerebrospinal Space
and its Effect on Rabies in Rabbits.

Infect. Immun. 9, 286 (1974)

HOFMANN, W. :

Zur Behandlung virusbedingter Kälberdurchfälle mit α -
Hybrid-Interferon.

Proceedings of the fourteenth World Congress on
Diseases of Cattle, Dublin, Ireland 1, 388 (1986)

HOFMANN, W., K.DANNER, K.SEEGER :

Erste Erfahrungen bei der Behandlung von
virusbedingten Kälberdurchfällen mit gentechnisch
erzeugtem Interferon.

Dtsch. tierärztl. Wschr. 92, 278 (1985)

ISAACS, A., M.A.WESTWOOD :

Inhibition by Interferon of the Growth of Vaccinia
Virus in the Rabbit Skin.

Lancet II, 324 (1959)

IZADHKAH, Z., A.D.MANDEL, G.SONNENFELD :

Effect of Treatment of Mice with Sera Containing
Gamma Interferon on the Course of Infection with
Salmonella typhimurium Strain LT-2.

J. Interferon Res. 1, 137 (1980)

JAIN, C., A.R.MADAN, O.P.BABBAR :

Interferon Therapy in Experimental Semliki Forest
Virus Disease in Mice.

Indian J. Med. Res. 78, 726 (1983)

- KANEKO, M., R.YAMANISHI, Y.UCHIDA, T.NAGASHIMA, S.KOBAYASHI
Topical Administration of Human Fibroblast Interferon
in Herpes simplex Keratitis of the Rabbit.
Microbiol. Immunol. 25, 85 (1981)
- KERN, E.R., G.A.OLSEN, J.C.OVERALL, JUN., L.A.GLASGOW :
Treatment of a Murine Cytomegalovirus Infection with
Exogenous Interferon, Polyinosinic-Polycytidylic
Acid-Poly-L-Lysine Complex.
Antimicrob. Agents Chemother. 13, 344 (1978)
- KIRCHNER, H. :
Interferons, a Group of Multiple Lymphokines.
Springer Semin. Immunopathol. 7, 347 (1984)
- LEVIN, R., A.YAARI, J.GITELMAN, T.BINO, H.ROSENBERG,
A.KOHN :
EMC Virus Infection in Baboons as a Model for Studies
on Antiviral Substances.
Antiviral Res. 6, 277 (1986)
- LIEBERMAN, M., T.W.SCHAFER, P.E.CAME :
Chemotherapy of Cutaneous Herpesvirus Infection of
Hairless Mice.
J. Invest. Dermatol. 60, 203 (1973)
- LINK, F., D.BLASKOVIC, J.RAUS :
Effect of an Exogenous Interferon on Experimental
Influenza Virus Infection and Interferon Production
in White Mice.
Nature 197, 821 (1963)
- LUTTON, C.W., C.J.GAUNTT :
Ameliorating Effect of IFN- β and Anti-IFN- β on
Coxsackievirus B3-Induced Myocarditis in Mice.
J. Interferon Res. 5, 137 (1985)

MAC LACHLAN, N.J., K.P.ANDERSON :

Effect of Recombinant DNA-Derived Bovine α -1
Interferon on Transmissible Gastroenteritis Virus
Infection in Swine.

Am. J. Vet. Res. 47, 1149 (1986)

MAYERS, M., M.MATLI, M.OKUMOTO, M.SAMY, G.SMOLIN :

Recombinant Human Interferon α D in HSV-1 Recurrence
in the Rabbit.

Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 26, 237 (1985)

MC GILL, J.I., P.COLLINS, K.CANTELL, B.R.JONES,

N.B.FINTER :

Optimal Schedules for Use of Interferon in the
Corneas of Rabbits with Herpes simplex Keratitis.

J. Infect. Dis. 133 (Supl.), A 13 (1976)

NEUMANN-HAEFELIN, D., B.SHRESTHA, K.F.MANTHEY :

Effective Antiviral Prophylaxis and Therapy by
Systemic Applikation of Human Interferon in
Immunosuppressed Monkeys.

J. Infect. Dis. 133 (Supl.), A 211 (1976)

NEUMANN-HAEFELIN, D., R.SUNDMACHER, R.SKODA, K.CANTELL :

Comparative Evaluation of Human Leucocyte and
Fibroblast Interferon in the Prevention of Herpes
simplex Virus Keratitis in a Monkey Model.

Infect. Immun. 17, 468 (1977)

NEUMANN-HAEFELIN, D., R.SUNDMACHER, H.FREY, W.MERK :

Recombinant HuIFN-Gamma Prevents Herpes simplex
Keratitis in African Green Monkeys: Demonstration of
Synergism with Recombinant HuIFN-Alpha 2.

Med. Microbiol. Immunol. (Berl.) 174, 81 (1985)

- OLSEN, G.A., E.R.KERN, L.A.GLASGOW, J.C.OVERALL, JUN. :
 Effect of Treatment with Exogenous Interferon,
 Polyribonucleosinic-Polyribocytidylic Acid, or
 Polyribonucleosinic-Polyribocytidylic Acid-Poly-L-Lysine
 Complex on Encephalomyocarditis Virus Infections in
 Mice.
 Antimicrob. Agents Chemother. 10, 668 (1976)
- OLSEN, G.A., E.R.KERN, J.C.OVERALL, JUN., L.A.GLASGOW :
 Effect of Treatment with Exogenous Interferon,
 Polyribonucleosinic-Polyribocytidylic Acid, or
 Polyribonucleosinic-Polyribocytidylic Acid-Poly-L-Lysine
 Complex on Herpesvirus hominis Infection in Mice.
 J. Infect. Dis. 137, 428 (1978)
- POSTIC, B., P.FENJE :
 Effect of Administered Interferon on Rabies in
 Rabbits.
 Appl. Microbiol. 22, 428 (1971)
- RADEMACHER, G., G.DIRKSEN :
 Erfahrungen bei der Behandlung der Kälberdiarrhoe mit
 einem neuen Chinoloncarbonsäurederivat (Baytril^R).
 Prakt. Tierarzt, Coll. Vet. XVII, 74 (1986)
- REVEL, M. :
 The Interferon System in Man: Nature of the
 Interferon Molecules and Mode of Action.
 In: Y.BECKER (Hrsg.): "Antiviral Drugs and
 Interferon". Martinus Nijhoff Publishers, Boston, 357
 (1984)
- RONEY, C.S., C.R.ROSSI, P.C.SMITH, L.C.LAUERMAN, J.S.SPANO,
 L.A.HANRAHAN, J.C.WILLIAM :
 Effect of Human Leucocyte A Interferon on Prevention
 of Infectious Bovine Rhinotracheitis Virus Infection
 of Cattle.
 Am. J. Vet. Res. 46, 1251 (1985)

- ROSE, R.M., C.CRUMPACKER, J.L.WANER, J.D.BRAIN :
Treatment of Murine Cytomegalovirus Pneumonia with
Acyclovir and Interferon.
Am. Rev. Respir. Dis. 127, 198 (1983)
- SAITO, N., F.SUZUKI, N.ISHIDA :
Antiviral Effect of Interferon on Influenza Virus
Infection in Mice.
Tohoku J. Exp. Med. 139, 355 (1983)
- SALAZAR, A.M., H.AMYX, C.J.GIBBS :
unveröff. (1981).
In: P.E.CAME, W.A.CARTER (Hrsg.): "Interferons and
Their Applications". Handbook of Experimental
Pharmacology, Vol. 71, Springer Verlag, Berlin,
Heidelberg, 482 (1984)
- SAMO, T.C., S.B.GREENBERG, R.B.COUCH, J.QUARLES,
P.E.JOHNSON, S.HOOK, M.W.HARMON :
Efficacy and Tolerance of Intranasally Applied
Recombinant Leucocyte A Interferon in Normal
Volunteers.
J. Infect. Dis. 148, 535 (1983)
- SANITATO, J.J., E.D.VARNELL, H.E.KAUFMAN, V.K.RAJU :
Differences in Natural and Recombinant Interferon for
Herpes Keratitis in Two Animal Models.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 25, 874 (1984)
- SASAKI, O., T.KARAKI, J.IMANISHI :
Protective Effect of Interferon on Infections with
Hand, Foot, and Mouth Disease Virus in Newborn Mice.
J. Infect. Dis. 153, 498 (1986)

SCHACHTER, N., M.A.GALIN, M.WEISSENBACHER, S.BARON,

A.BILLIAU :

Comparison of Antiviral Action of Interferon,
Interferon Inducers, and IDU Against Herpes simplex
and Other Viruses.

Ann. Ophthalmol. 2, 795 (1970)

SCHAFER, T.W., M.LIEBERMAN, M.COHEN, P.E.CAME :

Interferon Administered Orally: Protection of
Neonatal Mice from Lethal Virus Challenge.

Science (London) 176, 1326 (1972)

SCHELLEKENS, H., W.WEIMAR, K.CANTELL, L.STITZ :

Antiviral Effect of Interferon in Vivo May Be
Mediated by the Host.

Nature 278, 742 (1979)

SCHELLEKENS, H., A.DE REUS, R.BOLHUIS, M.FOUNTOLAKIS,

C.SCHEIN, J.ECSÖDI, S.NAGATA, C.WEISSMANN :

Comparative Antiviral Efficiency of Leucocyte and
Bacterially Produced Human α -Interferon in Rhesus
Monkeys.

Nature 292, 775 (1981a)

SCHELLEKENS, H., L.W.STITZ, A.DE REUS, W.WEIMAR,

K.CANTELL :

Antiviral Activity of Human Leucocyte Interferon in
Rhesus Monkeys and Marmosets.

Antiviral Res. 1, 281 (1981b)

SCHWERS, A., C.VANDEN BROECKE, M.MAENHOUDT, J.M.BEDUIN,

J.WERENNE, P.-P.PASTORET :

Experimental Rotavirus Diarrhoea in Colostrum-
Deprived Newborn Calves: Assay of Treatment by
Administration of Bacterially Produced Human
Interferon (HU-IFN α 2).

Ann. Rech. Vet. 16, 213 (1985)

- SCOTT, G.M., J.WALLACE, D.A.J.TYRRELL, K.CANTELL,
D.S.SECHER, W.E.STEWART II :
Interim Report on Studies on "Toxic" Effects of Human
Leucocyte-Derived Interferon-Alpha (HuIFN- α).
J. Interferon Res. 2, 127 (1982)
- SHALABY, M.R., E.B.HAMILTON, A.H.BENNINGER, B.J.MARAFINO,
JUN. :
In Vivo Antiviral Activity of Recombinant Murine
Gamma Interferon.
J. Interferon Res. 5, 339 (1985)
- SMEDLEY, H., M.KATRAK, K.SIKORA, T.WHEELER :
Neurological Effects of Recombinant Human Interferon.
Br. Med. J. 286, 262 (1983)
- SMOLIN, G. :
Biosynthetic Human Interferon Treatment of Herpetic
Keratitis.
Trans. Am. Ophthalmol. Soc. 81, 785 (1983)
- SMOLIN, G., N.STEBBING, M.FRIEDLAENDER, R.FRIEDLAENDER,
M.OKUMOTO :
Natural and Cloned Human Leucocyte Interferon in
Herpesvirus Infections of Rabbit Eyes.
Arch. Ophthalmol. 100, 481 (1982a)
- SMOLIN, G., N.STEBBING, M.OKUMOTO, G.GRABNER :
Antiviral Effects of Biosynthetic Human Leucocyte
Interferon Subtype D Against Herpes simplex Virus
Infection of the Rabbit Cornea.
Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 22 (Suppl.), 99 (11)
(1982b)
- SMOLIN, G., M.MATLI, M.OKUMOTO, M.SAMY :
Use of Recombinant Interferon to Prevent Recurrent
Herpesvirus Shedding.
Curr. Eye Res. 3, 1069 (1984)

- SOIKE, K.F., M.J.KRAMER, P.J.GERONE :
In Vivo Antiviral Activity of Recombinant Type
Interferon A in Monkeys with Infections Due to Simian
Varicella Virus.
J. Infect. Dis. 147, 933 (1983)
- STEBBING, N., P.K.WECK, J.T.FENNO, D.A.ESTELL,
E.RINDERKNECHT :
Antiviral Effects of Bacteria-Derived Human Leucocyte
Interferons Against Encephalomyocarditis Virus
Infection of Squirrel Monkeys.
Arch. Virol. 76, 365 (1983)
- SUGAR, J., H.E.KAUFMAN, E.D.VARNELL :
Effect of Exogenous Interferon on Herpetic Keratitis
in Rabbits and Monkeys.
Invest. Ophthalmol. 12, 378 (1973)
- SUN, C.-S., P.R.WYDE, S.Z.WILSON :
Efficacy of Aerosolized Recombinant Interferons
Against Vesicular Stomatitis Virus-Induced Lung
Infection in Cotton Rats.
J. Interferon Res. 4, 449 (1984)
- SUN, C.-S., S.Z.WILSON, P.R.WYDE :
Limited Efficacy of Aerosolized Recombinant Alpha
Interferon Against Virulent Influenza A/HK Infection
in Mice.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 181, 298 (1986)
- SUNDMACHER, R., D.NEUMANN-HAEFELIN, B.SHRESTHA :
Die Wirkung von Human-Leukocyten-Interferon (HIF) auf
experimentelle Viruskeratitiden bei Affen.
Albrecht von Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthal. 195,
263 (1975)

TROUSDALE, M.D., A.B.NESBURN :

Human Interferon α A or α D and Trifluridine Treatment
for Herpetic Keratitis in Rabbits.

Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 25, 480 (1984)

TROUSDALE, M.D., L.GOLDSTEIN, N.STEBBING, A.C.B.PETERS,
D.J.SCHANZLIN, J.B.ROBIN :

Human Alpha and Gamma Interferon Analogs in Rabbits
with Herpetic Keratitis.

Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 26, 1244 (1985)

VAN DER MEIDE, P.H., N.HARTEVELD, N.STEBBING,
H.SCHELLEKENS :

The Effects of Recombinant and Natural Interferons in
Vaccinia Virus Infected Rhesus Monkeys.

Antiviral Res. (Suppl.1), 199 (1985)

WECK, P.K., E.RINDERKNECHT, D.A.ESTELL, N.STEBBING :
Antiviral Activity of Bacteria-Derived Human Alpha
Interferons Against Encephalomyocarditis Virus
Infection of Mice.

Infect. Immun. 35, 660 (1982)

WECK, P.K., R.N.HARKINS, N.STEBBING :

Antiviral Effects of Human Fibroblast Interferon from
Escherichia coli Against Encephalomyocarditis Virus
Infection of Squirrel Monkeys.

J. Gen. Virol. 64, 415 (1983)

WEIMAR, W., L.STITZ, A.BILLIAU, K.CANTELL, H.SCHELLEKENS :

Prevention of Vaccinia Lesions in Rhesus Monkeys by
Human Leucocyte and Fibroblast Interferon.

J. Gen. Virol. 48, 25 (1980)

WEINMANN, E., M.MAJER, J.HILFENHAUS :

Intramuscular and/or Intralumbar Postexposure
Treatment of Rabies Virus-Induced Cynomolgus Monkeys
with Human Interferon.
Infect. Immun. 24, 24 (1979)

WERENNE, J., C.VANDEN BROECKE, A.SCHWERS, A.GOOSSENS,
L.BUGYAKI, M.MAENHOUDT, P.-P.PASTORET :

Antiviral Effect of Bacterially Produced Human
Interferon (HU-IFN α 2) Against Experimental Vaccinia
Infection in Calves.
J. Interferon Res. 5, 129 (1985)

WILKINSON, M., A.MORRIS :

Interferon with Novel Characteristics Produced by
Human Mononuclear Leucocytes
Biochem. Biophys. Res. Commun. 11, 498 (1983)

WORLD HEALTH ORGANIZATION :

Interferon Therapy.
Report of a WHO Scientific Group.
Technical Report Series 676, WHO, Genf, 14 (1982)

WORKING PARTY ON HUMAN INTERFERON OF THE U.K. SCIENTIFIC
COMMITTEE ON INTERFERON :

Progress Towards Trials of Human Interferon in Man.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 173, 770 (1970)

WORTHINGTON, M., H.LEVY, J.RICE :

Late Therapy of an Arbovirus Encephalitis in Mice
with Interferon and Interferon Stimulators.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 143, 638 (1973)

WUSSOW, VON, P. :

Einteilung, Synthese und biologische Eigenschaften
von Interferonen.

In: P.H.HOFSCHEIDER (Hrsg.): "Immuntherapie mit
Interferonen / 1.Laupheimer Interferon-Symposium,
Juni 1985." Aktuelle Immunologie 1, Zuckschwerdt-
Verlag, München, 3 (1986)

WYDE, P.R., S.Z.WILSON, C.-S.SUN, V.KNIGHT :

Interferon Aerosol Suppression of Vesicular
Stomatitis Virus Replication in the Lungs of Infected
Mice.

Antimicrob. Agents Chemother. 26, 450 (1984)

WYDE, P.R., C.-S.SUN, S.Z.WILSON, V.KNIGHT :

Duration of Effect of Interferon Aerosol Prophylaxis
of Vesicular Stomatitis Virus Infection in Mice.

Antimicrob. Agents Chemother. 27, 60 (1985)

7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACV	Acyclovir	I.E.	Internationale Einheiten
ALT	Alanin-amino-transferase	IFN	Interferon
AST	Aspartat-amino-transferase	i.l.	intralumbal
BVD	Bovine Virus-diarrhö	i.m.	intramuskulär
		i.n.	intranasal
BHV-1	Bovines Herpes-virus Typ 1	i.p.	intraperitoneal
		i.tr.	intratracheal
BKF	Bösartiges Katarrhalfieber	i.v.	intravenös
CMV	Cytomegalovirus	i.ventr.	intraventrikulär
DHPG	Dihydroxy-Propoxymethyl-Guanin	LD ₅₀	mean lethal dosis
		P.	Pasteurella
DNS	Desoxyribonukleinsäure	p.i.	post infectionem
E.	Escherichia	PFU	plaque forming units
EEG	Elektroenzephalogramm	RNS	Ribonukleinsäure
EMC	Enzephalomyokarditisvirus	s.c.	subkutan
		SFV	Semliki Forest-virus
HBsAg	Hepatitis-B-surface-antigen	SVV	Simian Varicella-virus
HDC	human diploide cells	TCID ₅₀	mean tissue culture infective dosis
HSV-1	Herpesvirus simplex Typ 1	VSV	Vesikuläres Stomatitisvirus
HSV-2	Herpesvirus simplex Typ 2		
i.c.	intrakutan	ZNS	Zentrales Nervensystem
ID	ineffective dosis		

Bei Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult. A. Mayr möchte ich mich für die Überlassung des Themas bedanken.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Dr. habil. G. Baljer für die hilfreichen Hinweise und die Unterstützung beim Zustandekommen dieser Arbeit.

Mein herzlicher Dank gilt auch meinen Eltern,
meiner Frau Christa,
Gabi, Paul
und allen anderen, die mir jederzeit mit Rat und Tat bei der Fertigstellung der Arbeit zur Seite standen.

LEBENS LAUF

- 1961 - Geboren am 3. April in München als Sohn von Dr. Albert Hellmeier und Irmengard Hellmeier, geb. Schröder
- 1967 - Schulbeginn in der Volksschule Fahrenzhausen
- 1971 - Übertritt in das Josef-Hofmiller-Gymnasium in Freising
- 1980 - Abitur
 - Beginn des 15-monatigen Grundwehrdienstes
- 1981 - Aufnahme des Tiermedizin-Studiums an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
- 1986 - Staatsexamen an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
 - Beginn der Arbeit zur vorliegenden Dissertation
- 1987 - Erhalt der Approbation als Tierarzt
 - Vermählung mit Christa Blaschke

